

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE MADRID

Impacto económico del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en pacientes portadores de prótesis valvular metálica en posición mitral

Gabriela Simona Ene

2013

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR
LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

INDICE DE TABLAS
INDICE DE FIGURAS
ABREVIATURAS

INTRODUCION	1
1. Generalidades	1
2. Valvulopatía mitral	1
2.1.Epidemiología	1
2.2.Paciente subsidiario de recambio valvular	2
3. Tipos de prótesis valvulares mitrales	3
3.1. Prótesis biológicas	4
3.2. Prótesis mecánicas	4
3.3. Riesgo trombótico según el tipo de válvula	5
3.4. Elección del tipo de válvula: prótesis biológicas <i>versus</i> mecánicas	5
4. Terapia anticoagulante en pacientes con prótesis valvular mitral metálica	6
4.1. Generalidades	6
4.2. Fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK)	9
4.2.1. Farmacología de los antagonistas de la vitamina K	9
4.2.2. Interacciones de los AVK con otros fármacos	11
4.2.3. Control del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K	11
4.2.4. Rango terapéutico	13
4.2.5. AVK y tratamiento antiagregante	14
4.2.6. Particularidades del tratamiento con AVK en los portadores de prótesis metálicas en posición mitral	15
5. Efectos adversos del tratamiento anticoagulante oral con AVK	15
5.1. Complicaciones hemorrágicas en pacientes con prótesis mecánica mitral	16
5.1.1. Generalidades	16
5.1.2. Manejo de la sobredosificación de AVK	18
5.1.3. Hemorragia intracerebral	19
5.2. Complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis mecánica mitral	19
5.2.1. Embolismo sistémico	20
5.2.2. Trombosis de la prótesis	21
5.2.3. Pacientes portadores de prótesis mitral con eventos tromboembólicos a pesar del tratamiento anticoagulante	22
5.3. Terapia puente	22
6. Escalas predictoras de riesgo hemorrágico	26
7. Control del tratamiento anticoagulante oral con AVK	28
7.1. Generalidades	28
7.2. Tiempo en rango terapéutico	29
7.3. Modelos de gestión del TAO-AVK en nuestro sistema sanitario	30
7.3.1. Modelo mixto de gestión entre AH y AP	30
7.3.2. Toma de muestra de sangre en AP, envío de la misma para análisis y dosificación a cargo del hematólogo de atención hospitalaria.	33

7.3.3. Autocontrol	33
7.3.4. Telecontrol	34
8. Aspectos fármaco-económicos relevantes en pacientes con tratamiento anticoagulante oral con AVK	35
8.1. Generalidades	35
8.2. Costes directos sanitarios	36
8.3. Costes directos no sanitarios	36
8.4. Impacto económico del control del tratamiento anticoagulante en pacientes con AVK	37
8.5. La situación en España	37
9. Perspectivas futuras del tratamiento anticoagulante	39
9.1. Experiencia con los nuevos anticoagulantes orales	39
9.2. Autocontrol	40
II. PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS	42
III. OBJETIVOS	45
IV. MATERIAL Y METODOS	47
1. Diseño del estudio	47
2. Sujetos del estudio	47
2.1. Criterios de inclusión	47
2.2. Criterios de exclusión	48
3. Circuito del paciente anticoagulado con AVK	48
4. Herramientas informáticas empleadas para la selección del grupo de pacientes a estudio y para la evaluación de las variables a estudio	52
4.1. Programa de gestión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K	52
4.2. Programa de historia clínica informatizada	56
4.2.1. Depurar la base de datos extraída de Sintromac®	57
4.2.2. Variables analizadas	58
5. Análisis de las variables a estudio enfocado a realizar estudio de costes	59
5.1. Visitas realizadas para monitorización del TAO	60
5.2. Análisis del tiempo en rango terapéutico	60
5.2.1. Visitas fuera de rango terapéutico	60
5.2.2. Visitas en rango terapéutico	61
5.3. Tratamiento anticoagulante con AVK y otros tratamientos relacionados con el mal control del TAO	62
5.4. Complicaciones registradas en relación con el tratamiento anticoagulante	62
5.4.1. Ingresos hospitalarios o atención en urgencias debido al desarrollo de efectos adversos asociados al tratamiento anticoagulante	63
5.4.2. Ingresos hospitalarios por otros motivos en relación con el manejo del tratamiento anticoagulante	63
6. Valoración del riesgo hemorrágico mediante la escala RIETE modificada	63
7. Análisis económico	64
7.1. Coste del tratamiento con AVK y de la medicación concomitante	65
7.2. Coste de la determinación de INR	66
7.3. Coste de las visitas	66

7.4. Coste de las complicaciones registradas en relación con el tratamiento	67
8. Análisis estadístico	68
VI. RESULTADOS	71
1. Pacientes	71
1.1. Pacientes analizados	71
1.2. Pacientes excluidos del análisis según criterio de permanencia temporal	71
2. Variables analizadas y comorbilidades	72
2.1. Factores de riesgo trombótico	72
2.2. Factores de riesgo hemorrágico	73
2.3. Otras comorbilidades	73
3. Características de la prótesis valvular implantada	73
3.1. Tipo y trombogenicidad de la prótesis	73
3.2. Antigüedad de la prótesis	75
3.3. Rango de INR terapéutico	75
4. Resultado del análisis de las variables a estudio enfocado a realizar el estudio de costes	75
4.1. Análisis de las visitas realizadas	76
4.1.1. Número total de visitas realizadas para la monitorización del TAO	76
4.1.2. Análisis de las visitas según su frecuencia	77
4.1.3. Análisis de las visitas por grupos de edad	78
4.1.4. Visitas simples y visitas con incidencia	78
4.2. Análisis del tiempo en rango terapéutico	79
4.2.1. Visitas fuera de rango terapéutico	80
4.2.2. Análisis del tiempo en rango terapéutico	81
4.3. Análisis del tratamiento AVK y de otros tratamientos relacionados con el mal control del TAO	82
4.3.1. Tratamiento con AVK	82
4.3.2. Tratamientos concomitantes relacionados con el mal control del TAO	83
4.4. Análisis de las complicaciones relacionadas con el TAO-AVK	83
4.4.1. Análisis de las visitas a Urgencias por complicaciones relacionadas con el TAO-AVK	83
4.4.2. Análisis de los ingresos por complicaciones relacionadas con el TAO-	84
4.4.3. Análisis de los ingresos para terapia puente	85
4.4.4. Análisis de los fallecimientos registrados en el grupo de estudio	85
4.4.5. Valoración del riesgo hemorrágico mediante la escala RIETE	86
5. Análisis de costes	87
5.1. Coste del tratamiento anticoagulante oral con AVK	87
5.1.1. Coste del tratamiento con AVK según el rango terapéutico	87
5.1.2. Coste del tratamiento con AVK según el grupo de edad	87
5.1.3. Coste del tratamiento con AVK según frecuencia de visitas	88
5.1.4. Coste del tratamiento con AVK según el tiempo en rango terapéutico	88
5.1.5. Coste de la medicación concomitante por mal control del TAO-AVK	89
5.1.5.1. Coste de la medicación anticoagulante adicional (HBPM) por mal control del TAO-AVK según el rango terapéutico	89

5.1.5.2.Coste medio de la medicación anticoagulante adicional por grupos de edad	90
5.1.5.3.Coste de la HBPM según la frecuencia de las visitas	90
5.1.5.4. Coste de la HBPM según el tiempo en rango	91
5.2. Coste control de INR	92
5.2.1.Coste del control de INR según el rango terapéutico	92
5.2.2.Coste del control de INR según grupos de edad	92
5.2.3.Coste del control de INR según frecuencia de las visitas	93
5.2.4.Coste del control de INR según el tiempo en rango terapéutico	94
5.3. Coste de las visitas en función de recursos humanos e infraestructura consumida	94
5.3.1.Coste de las visitas según modelo y rango terapéutico	95
5.3.2. Coste de las visitas según modelo y grupo de edad	95
5.3.3. Coste de las visitas según modelo y frecuencia de las visitas	95
5.3.4. Coste de las visitas según el tiempo en rango terapéutico	96
5.4.Coste de las complicaciones registradas en relación con el tratamiento anticoagulante	100
5.4.1. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según el rango	101
5.4.2. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según el grupo de edad	102
5.4.3. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según la frecuencia de las visitas	102
5.4.4. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según el tiempo en rango terapéutico	103
5.5. Costes directos sanitarios totales	104
VII. DISCUSION	110
VIII. CONCLUSIONES	125
IX. BIBLIOGRAFIA	127

Índice de tablas

Tabla 1. Indicaciones de cirugía de recambio valvular en pacientes con estenosis e insuficiencia mitral.	3
Tabla 2: Clasificación de las prótesis valvulares según el riesgo trombótico.	5
Tabla 3: Criterios de elección de prótesis metálica <i>versus</i> biológica.	6
Tabla 4: Características del anticoagulante ideal según Bounameaux.	8
Tabla 5: Fármacos que interfieren con los AVK	12
Tabla 6: Valor de INR recomendado en función de la trombogenicidad de la prótesis y de los factores de riesgo del paciente.	14
Tabla 7: Recomendaciones para el manejo de la terapia anticoagulante en el caso de eventos tromboembólicos con niveles de anticoagulación en rango terapéutico.	22
Tabla 8: Procedimientos de alto riesgo de sangrado según las guías ACCP 2012.	24
Tabla 9: Funciones del médico de familia y del personal de enfermería de AP.	31
Tabla 10: Ventajas del seguimiento del TAO-AVK en AP.	32
Tabla 11: Prevalencia de pacientes en TAO en 2002	38
Tabla 12: Criterios de inicio/seguimiento del TAO-AVK en AP y en AH.	50
Tabla 13: Clasificación de las prótesis valvulares mitrales según el riesgo trombótico.	58
Tabla 14: Escala riesgo hemorrágico RIETE.	64
Tabla 15: Costes antagonistas de la vitamina K según presentación (año 2010).	65
Tabla 16: Costes Heparina de bajo peso molecular (HBPM) y vitamina K según presentación.	65
Tabla 17: Presencia de factores de riesgo trombótico en el grupo de estudio.	72
Tabla 18: Modelos y riesgo trombótico de las prótesis implantadas.	74
Tabla 19: Clasificación de los pacientes según el rango de INR terapéutico recomendado.	75
Tabla 20: Agrupación de los pacientes según el número de visitas de monitorización del TAO.	77
Tabla 21: Número total y media de visitas realizadas por grupo de edad.	78
Tabla 22: Media y total de visitas por grupos de RT.	79
Tabla 23: Rangos terapéuticos recomendados y visitas con valores fuera del rango terapéutico.	80
Tabla 24: Visitas realizadas por los pacientes a la UTA según diferentes intervalos de INR.	81
Tabla 25: Dosis media semanal de AVK según grupos de edad.	82
Tabla 26: Diagnósticos de consulta en Urgencias por complicaciones del TAO-AVK.	83
Tabla 27: Ingresos por complicaciones hemorrágicas relacionadas con el TAO-AVK.	84
Tabla 28: Motivos de ingresos hospitalarios para terapia puente.	85

Tabla 29: Causas de fallecimiento en el grupo de estudio.	86
Tabla 30: Coste del tratamiento con AVK según el rango terapéutico para los 5 años de estudio (en euros).	87
Tabla 31: Coste del tratamiento con AVK según la edad (en euros).	88
Tabla 32: Coste del tratamiento con AVK (en euros) según frecuencia de visitas registradas en atención hospitalaria durante los 5 años de estudio.	88
Tabla 33: Coste del tratamiento con AVK según el tiempo en rango terapéutico.	89
Tabla 34: Coste del tratamiento con AVK tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).	89
Tabla 35: Coste de la medicación concomitante según grupo de edad (en euros).	90
Tabla 36: Coste de la HBPM según frecuencia de las visitas (en euros).	91
Tabla 37: Coste de la medicación concomitante según el tiempo en rango terapéutico (en euros).	91
Tabla 38: Coste de la medicación concomitante tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).	92
Tabla 39: Coste del control de INR según el rango terapéutico indicado (en euros).	92
Tabla 40: Coste del control de INR según grupos de edad (en euros).	93
Tabla 41: Coste del control de INR según el tiempo en rango terapéutico (en euros).	
Tabla 42: Coste de los controles de INR tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).	94
Tabla 43: Coste de las visitas según modelo y rango terapéutico (en euros).	97
Tabla 44: Coste de las visitas de monitorización según modelo y grupos de edad (en euros).	97
Tabla 45: Coste de las visitas aplicando los 3 modelos de facturación según la frecuencia de las visitas (en euros).	98
Tabla 46: Coste de las visitas según modelo y tiempo dentro de rango terapéutico (en euros).	99
Tabla 47: Coste de las visitas según modelo de facturación y tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).	99
Tabla 48: Lista GRDs utilizada para el cálculo de los costes de los ingresos hospitalarios.	100
Tabla 49: Lista GRDs utilizados para el cálculo de los costes de la terapia puente.	101
Tabla 50: Costes medios y totales de las complicaciones del tratamiento anticoagulante (en euros).	101
Tabla 51: Coste de las complicaciones según el rango terapéutico (en euros).	102
Tabla 52: Coste de las complicaciones según grupos de edad (en euros).	102
Tabla 53: Coste de las complicaciones según frecuencia de las visitas (en euros).	103
Tabla 54: Coste de las complicaciones del tratamiento según el tiempo en rango terapéutico (en euros).	103
Tabla 55: Coste de las complicaciones del tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).	103

Tabla 56: Coste total según el rango terapéutico aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).	106
Tabla 57: Coste total según los grupos de edad aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).	106
Tabla 58: Coste total según la frecuencia de las visitas y aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).	107
Tabla 59: Coste total según el tiempo en rango terapéutico y aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).	107
Tabla 60: Coste total según el tiempo en rango terapéutico y aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).	108
Tabla 61: Costes medios y totales por grupos según los 3 modelos de facturación (en euros).	108

Índice de figuras

Figura 1: Clasificación de los fármacos anticoagulantes	7
Figura 2: Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales.	8
Figura 3: Mecanismo de acción de los fármacos AVK	9
Figura 4: Modelo mixto de gestión del TAO-AVK.	32
Figura 5: Coagulómetro portátil Alere INRatio®2	49
Figura 6: Circuito del paciente anticoagulado con AVK entre AP y AH.	51
Figura 7: Programa de gestión del tratamiento anticoagulante Sintromac®.	53
Figura 8: Búsqueda en la base de datos Sintromac®	54
Figura 9: Imagen de pantalla de Sintromac® donde aparece la búsqueda de las variables	55
Figura 10: Resultados de la búsqueda en Sintromac®	56
Figura 11: Datos recogidos de cada una de las fuentes de estudio: Sintromac® e IMDH-INDRA	57
Figura 12: Algoritmo del manejo perioperatorio del TAO-AVK utilizado en el caso de los pacientes de muy alto riesgo trombótico.	59
Figura 13: Distribución de pacientes según el tiempo de seguimiento en la Unidad de Terapia Antitrombótica.	71
Figura 14: Distribución de los pacientes según el tipo de prótesis implantada.	74
Figura 15: Procedencia de los pacientes portadores de PM en seguimiento por nuestra Unidad de Terapia Antitrombótica en los años a estudio.	77
Figura 16: Distribución del número de visitas de monitorización de TAO-AVK según la edad de los pacientes.	78
Figura 17: Distribución porcentual de las visitas simples y con incidencia según los grupos de edad.	79
Figura 18: Agrupación de las visitas en rango terapéutico y fuera de rango.	80
Figura 19: Distribución de los pacientes según el tiempo en rango terapéutico.	82
Figura 20: Distribución de pacientes (%) según la escala de riesgo hemorrágico RIETE modificada.	86
Figura 21: Coste medio por paciente de la HBPM según el RT.	90
Figura 22: Coste medio de los controles de INR según la frecuencia de las visitas (en euros).	93
Figura 23: Porcentaje de costes sobre el total según el modelo de facturación del coste de las visitas y subgrupos de costes (en euros).	105

Abreviaturas

AAS	Ácido acetil salicílico
ACCP	American College of Chest Physicians
ACV	Accidentes cerebrovasculares
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AH	Atención hospitalaria
AP	Atención primaria
AVK	Antagonistas de la Vitamina K
CMA	Coste Medio Anual
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
DL	Dislipemia
DM	Diabetes melitus
DMS	Dosis Media Semanal
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC	European Society of Cardiology
ETE	Enfermedad tromboembólica
FA	Fibrilación Auricular
FANV	Fibrilación Auricular No Valvular
GRD	Grupos relacionados con el diagnostico
HBPM	Heparinas de Bajo Peso Molecular
HNF	Heparina no fraccionada
HTA	Hipertensión arterial
HU-FJD	Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
INR	Cociente Normalizado Internacional
NACOs	Nuevos anticoagulantes orales
PM	Prótesis Valvular Mitral
PMAo	Prótesis Valvular Mitral y Aortica
PMT	Prótesis Valvular Mitral y Tricúspide
RIETE	Registro Internacional de Enfermedad Trombo-Embólica
RT	Rango Terapéutico
SNS	Sistema Nacional de Salud
T-AVK	Tratamiento Anticoagulante Oral con Antagonistas de la Vitamina K
TAO	Tratamiento Anticoagulante Oral
TAO-AVK	Tratamiento Anticoagulante Oral con Antagonistas de la Vitamina K
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TP	Tiempo de protrombina
TRT	Tiempo en Rango Terapéutico
TVP	Trombosis venosa profunda
UTA	Unidad de terapia antitrombotica

I. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades

El tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K es uno de los más analizados hoy en día, por una parte, debido a sus características farmacológicas que conllevan un manejo individualizado del paciente y por otro lado, por el desarrollo en los últimos años de nuevos anticoagulantes orales (NACOs). Existen patologías como la fibrilación auricular no valvular (FANV) donde se ha visto que algunos NACOs son igual de eficaces que los fármacos antivitaminas K (AVK) para la prevención de las complicaciones tromboembólicas [1-3]. Sin embargo, otras entidades no son de momento subsidiarias del tratamiento con estos nuevos anticoagulantes, como es el caso de los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral.

El número de pacientes anticoagulados con warfarina ha aumentado un 45% hasta llegar a 31 millones en EEUU durante los años 1998-2004 [4]. Solo en EEUU hay más de 6 millones de pacientes con fibrilación auricular (FA), recambio valvular o enfermedad tromboembólica (ETE) anticoagulados de forma indefinida para la prevención de un evento tromboembólico [5]. Se prevé que el uso de warfarina aumentará a medida que la población vaya envejeciendo y la incidencia de la FA aumente [6].

Los portadores de prótesis mecánica en posición mitral entran dentro del grupo de pacientes crónicos con múltiples comorbilidades y tratamientos (anticoagulantes, antiagregantes, antihipertensivos, antiarrítmicos, hipolipemiantes etc), con todas las complicaciones que ello conlleva. Por otro lado, estos pacientes precisan de seguimientos periódicos, lo que ha llevado a un incremento en la carga sanitaria de manera significativa y a un aumento de los costes sanitarios directos e indirectos [7-10].

2. Valvulopatía mitral

2.1. Epidemiología

La valvulopatía mitral reumática es la patología valvular adquirida con el mayor riesgo de complicaciones trombóticas de todas las patologías cardíacas [11]. En grandes bases de datos de EEUU como "Coronary Artery Risk Development in Young Adults" (CARDIA), "Cardiovascular

Health Study" (CHS) y "The Atherosclerosis Risk in Communities Study" (ARIC), la enfermedad valvular mitral es la lesión valvular más frecuente [5]. La estenosis mitral aislada es más frecuente en mujeres y se encuentra en hasta un 40% de los pacientes con enfermedad cardíaca reumática [5]. La prevalencia del prolapso mitral en la población general en EEUU es de aproximadamente 2,4% [12]. La incidencia de la insuficiencia mitral está por encima del 10% en los mayores de 55 años, y su prevalencia es de aproximadamente 1,7% (1,5-1,9%) en la población general, llegando hasta el 9,3% (8,1-10,9%) en mayores de 75 años [13]. La regurgitación mitral moderada tiene una frecuencia del 1,7%, aumentando de 0,5% a 9,3% entre los sujetos de 18 años y los mayores de 75 años respectivamente [14].

La estenosis de la válvula mitral se caracteriza por el estrechamiento anormal del orificio valvular mitral, habitualmente de origen inflamatorio. La fiebre reumática es la causa más común y su historia natural es de larga evolución ya que puede tener un periodo de latencia de más de 20 años.

En la insuficiencia mitral se produce un reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante la sístole cardíaca y es la segunda valvulopatía más frecuente después de la estenosis aórtica. A diferencia de la mayoría de los países, en España su etiología es principalmente la enfermedad reumática. La enfermedad cardíaca de esta etiología es más común en países en desarrollo donde se estima que entre el 2-3% de la población está afectada por esta entidad. Esto complica mucho su manejo por las dificultades de llevar a cabo intervenciones de reparación de la válvula [15].

2.2. Paciente subsidiario de recambio valvular

Según las guías internacionales de la Asociación Americana de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cardiología, las principales indicaciones de recambio valvular mitral son la estenosis mitral y la insuficiencia mitral. Las indicaciones de cirugía de recambio valvular en el caso de la estenosis e insuficiencia mitral figuran en la tabla 1.

Tabla 1: Indicaciones de cirugía de recambio valvular en pacientes con estenosis e insuficiencia mitral.

Indicaciones de cirugía de recambio valvular en la estenosis mitral
<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis mitral severa o moderada sintomática con anatomía desfavorable o índice ecocardiográfico mayor de 11. • Tras una valvuloplastia mitral percutánea que evoluciona con insuficiencia mitral. • Contraindicaciones para valvuloplastia percutánea. • Presencia de una valvulopatía extra-mitral severa o de una enfermedad coronaria significativa que requiere una cirugía combinada.
Indicaciones de cirugía de recambio valvular en la insuficiencia mitral
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia mitral severa sintomática con fracción de eyección conservada. • Insuficiencia mitral en pacientes asintomáticos pero con evidencia de deterioro evolutivo de la función ventricular, desarrollo de FA o hipertensión pulmonar. • Pacientes con insuficiencia mitral severa sintomáticos con deterioro de la fracción de eyección, refractarios al tratamiento y con alta probabilidad de reparación quirúrgica.

Fuente: Adaptado de “2008 Focused Update Incorporated into the AHA/ACC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease” [16] y “ ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)” [15].

3. Tipos de prótesis valvulares mitrales

El desarrollo y perfeccionamiento de las válvulas cardíacas protésicas ha supuesto un gran avance en la medicina. La introducción de la cirugía de recambio valvular en los años sesenta ha cambiado de forma significativa el pronóstico de los pacientes con enfermedad valvular cardíaca. Cada año se implantan aproximadamente 90.000 válvulas cardíacas en EEUU y 280.000 en todo el mundo, siendo más de la mitad de ellas (60%) mecánicas y el resto biológicas [17]. A pesar de los avances que se han producido en los últimos años en el diseño de las prótesis y en la técnica quirúrgica, el recambio valvular no es un tratamiento curativo. El pronóstico de los pacientes que sufren un recambio valvular se ve afectado por todos los cambios que conlleva el procedimiento: la durabilidad de la válvula, los cambios hemodinámicos y el aumento del riesgo trombótico (aumento de trombogenicidad), y sobre todo en el caso de las prótesis metálicas, de la necesidad de un tratamiento anticoagulante indefinido.

La mayoría de las complicaciones relacionadas con la implantación de una prótesis cardíaca pueden ser prevenidas o reducidas con una buena selección del tipo de prótesis a implantar en cada paciente, y con un manejo y un seguimiento médico adecuado [15].

Actualmente se están utilizando 2 tipos de válvulas: mecánicas (oclusores rígidos metálicos) y biológicas (tejidos valvulares finos, de origen animal o humano).

3.1. Prótesis biológicas

Las prótesis biológicas son construidas a partir de las válvulas del corazón de animales (ejemplo: cerdo) que son esterilizadas, preparadas y suturadas a un anillo de soporte. Al ser más “fisiológicas”, son menos trombogénicas y no precisan que el paciente siga un tratamiento anticoagulante de forma indefinida. Habitualmente, a los pacientes a los que se les ha implantado una prótesis biológica se les indica tratamiento anticoagulante durante 3-4 meses y posteriormente solo tratamiento antiagregante de forma indefinida. Todas las válvulas biológicas son de flujo central, a diferencia de las mecánicas.

3.2. Prótesis mecánicas

La primera prótesis mecánica se realizó en el año 1947. A partir de ese momento con la mejora en la calidad de los materiales y en el diseño, se han creado varios modelos de prótesis metálicas: jaula-bola, jaula-disco, disco lenticular simple y disco lenticular bivalva. Su durabilidad teórica es superior a la de la vida del paciente por lo que el deterioro de este tipo de válvula es excepcional. La principal ventaja de estas válvulas es su larga duración en tiempo y la mayor desventaja es el hecho de que los pacientes necesitan recibir tratamiento anticoagulante oral de forma indefinida. Estos puntos son diferentes en las prótesis biológicas que tienen una durabilidad en torno a 12-15 años y que no precisan de tratamiento anticoagulante indefinido.

Según las guías europeas de cardiología no existe un tipo de válvula mejor que otro ya que ningún modelo ha demostrado una mayor supervivencia en el seguimiento [15]. La principal desventaja de las válvulas mecánicas es la necesidad de anticoagulación con todo lo que esto conlleva (riesgo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas), mientras que el problema que presentan las válvulas biológicas es el riesgo de precisar una segunda intervención quirúrgica con el paso de los años.

En todo paciente en el que se indica un reemplazo valvular hay que tener en cuenta estos factores y valorar también las preferencias del paciente. Por norma general, en los pacientes mayores de 65 años, con comorbilidades asociadas graves y en aquellos cuya expectativa de vida es menor a 10-15 años, se aconseja el implante de una válvula biológica. Por el contrario, en los pacientes

menores de 65 años, con una expectativa de vida más larga y sin patologías asociadas, o en pacientes que ya están tomando un tratamiento anticoagulante, se aconseja la implantación de una prótesis metálica, valorando siempre las preferencias del paciente [15].

3.3. Riesgo trombótico según el tipo de válvula mecánica

Los pacientes portadores de válvulas protésicas mecánicas tienen riesgo de padecer complicaciones trombóticas, como es el caso del embolismo sistémico, sobre todo a nivel cerebral, y de la trombosis de la prótesis, que puede producir obstrucción o regurgitación de la válvula. Esto es debido al flujo anormal de la sangre que pasa por la válvula, y que hace que existan zonas de bajo flujo en algunas partes del mecanismo valvular, al igual que en otras zonas debido a la superficie cortante de la válvula exista una activación plaquetaria [18].

Según su potencial tromboembólico, las válvulas protésicas mecánicas se clasifican en alto, intermedio y bajo riesgo (tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de las prótesis valvulares según el riesgo trombótico.

Riesgo trombótico	Tipos de prótesis
Alto riesgo	Tipo "jaula" o "bola", Braunwald-Cutter, Starr-Edwards, Lillehei-Kaster, Omniscience, Bjork-Shiley otras prótesis bidisco.
Intermedio	Otras prótesis bivalva.
Bajo riesgo	Carbomedics, St Jude Medical, Medtronic Hall, On-X.

Fuente: "ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)" [15].

A parte del tipo de válvula, sabemos que hay otros tipos de factores que aumentan el riesgo embolígeno como son: la posición mitral, la coexistencia de múltiples válvulas protésicas, la presencia de FA, la disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$), la dilatación de la aurícula izquierda (diámetro del atrio izquierdo ≥ 50 mm), los antecedentes de enfermedad tromboembólica o de trombofilia. En varios estudios se ha demostrado que la incidencia de los eventos trombóticos es más alta en los primeros 3 meses tras el recambio valvular. Hasta un 20% de estas complicaciones pueden suceder durante el primer mes debido a un estado de hipercoagulabilidad que disminuye con el tiempo [19].

3.4. Elección del tipo de válvula: prótesis biológicas *versus* mecánicas

Elegir el tipo de válvula adecuada para cada paciente es esencial para mejorar el pronóstico. Los factores más importantes a tener en cuenta son la edad del paciente, la esperanza de vida, las

preferencias del paciente, las indicaciones y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante y las comorbilidades.

Las últimas guías del “American College of Cardiology/American Heart Association” del 2008 y las “Guías Europeas para el manejo de valvulopatías” del 2012 hacen unas recomendaciones con respecto a la elección del tipo de válvula que se va a implantar [15, 16] (tabla 3).

Tabla 3: Criterios de elección de prótesis metálica *versus* biológica.

Criterios a favor de elegir una prótesis metálica	Criterios a favor de elegir una prótesis biológica
<ul style="list-style-type: none"> • Preferencias del paciente. • Ausencia de contraindicaciones para anticoagulación de forma indefinida. • Paciente anteriormente anticoagulado por otra patología. • Paciente con riesgo de destrucción acelerada de la bioprótesis (edad joven, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal). • Paciente <65 años con esperanza de vida larga. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preferencias del paciente. • Dificultad para conseguir un buen nivel de anticoagulación (contraindicación o alto riesgo, problemas de cumplimiento terapéutico, estilo de vida etc.). • Paciente ≥65 años o con esperanza de vida reducida. • Mujeres en edad fértil.

Fuente: Adaptado de “2008 Focused Update Incorporated into the AHA/ACC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease” [16] y “ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)” [15].

4. Terapia anticoagulante en pacientes con prótesis valvular mitral metálica

4.1. Generalidades

El tratamiento anticoagulante se utiliza tanto para tratar las enfermedades en las que hay un riesgo elevado de trombosis y/o embolia (prevención primaria) como en las enfermedades en que ésta ya se ha producido (prevención secundaria).

En los últimos años han tenido lugar hechos que han ocasionado importantes cambios en la gestión de los pacientes anticoagulados. El aumento de la esperanza y calidad de vida de la población ha generado un incremento en la prevalencia de las patologías cardioembólicas. Por otro lado, la mejora de la calidad en el manejo del tratamiento anticoagulante ha hecho que el perfil de seguridad para pacientes ancianos sea adecuado, extendiéndose su uso en la práctica clínica. Existe un gran número de estudios clínicos que demuestran la utilidad del tratamiento anticoagulante tanto en la prevención primaria, como en la prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica en situaciones clínicas concretas.

Hoy en día existen un número cada vez mayor de fármacos anticoagulantes, con diferentes indicaciones y mecanismos de acción (figura 1):

- Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular: la vía de administración es parenteral. Están indicadas en la prevención y el tratamiento de enfermedad tromboembólica, y tienen un papel bien definido en la patología valvular mitral.
- Fármacos antagonistas de la vitamina K orales: se administran vía oral y están indicados tanto en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica como en la prevención primaria y secundaria de ésta.
- Nuevos anticoagulantes: a) parenterales como el fondaparinux (inhibidor indirecto del factor X activado); b) orales: dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y rivaroxabán, apixabán y edoxabán (inhibidores directos del factor X activado).

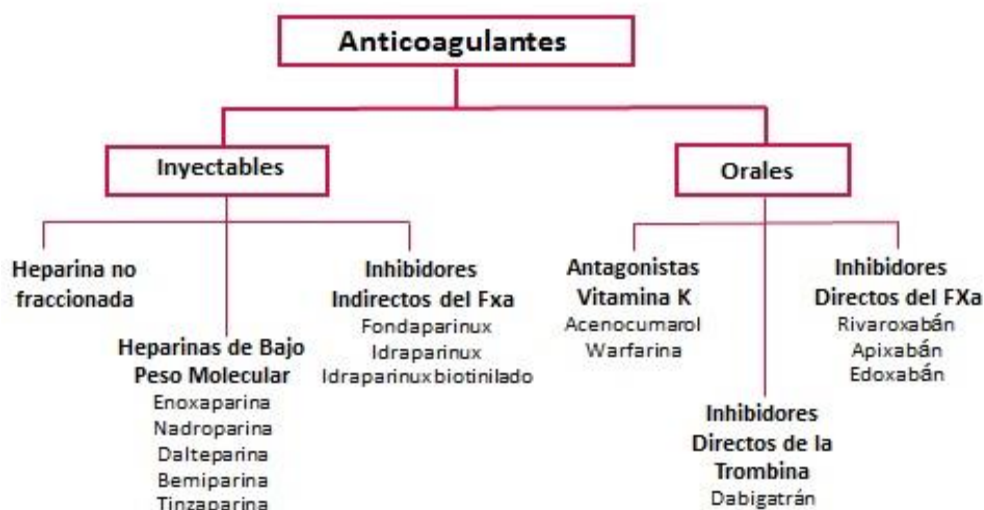


Figura 1: Clasificación de los fármacos anticoagulantes.

El desarrollo del anticoagulante ideal es un desafío y un campo de investigación farmacológica y clínica continua. Algunos autores han intentado definir las características del anticoagulante ideal [20] (tabla 4). Hoy en día ninguno de los anticoagulantes existentes en el mercado cumple todos estos requisitos.

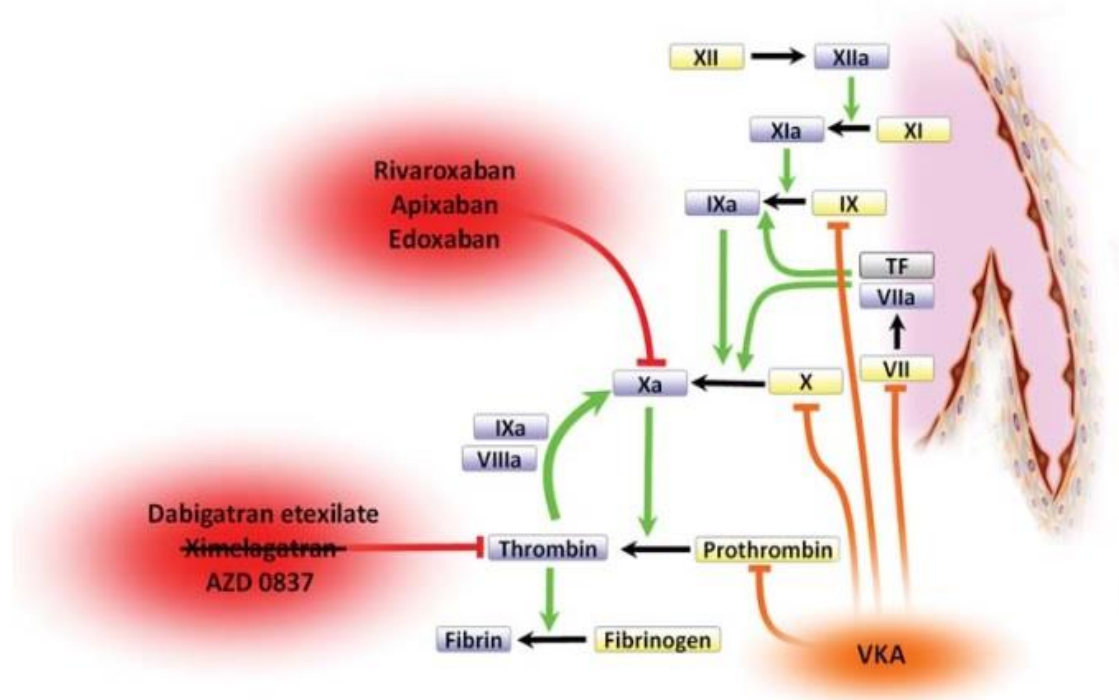


Figura 2: Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales. VKA: antagonistas de la vitamina K. Fuente: Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism-Steffel and Braunwald, 2011 [21].

Tabla 4: Características del anticoagulante ideal según Bounameaux.

• Administración oral, una vez al día.
• Efectividad y eficacia en reducir los eventos tromboembólicos.
• Farmacocinética y farmacodinámica predecibles.
• Bajo porcentaje de eventos hemorrágicos.
• Ausencia de necesidad de monitorización rutinaria (estudio de coagulación o recuento de plaquetas).
• Amplia ventana terapéutica.
• Dosis fija, sin necesidad de ajustes.
• Escasa interacción con la comida u otros fármacos.
• Efecto rápido.
• Efecto reversible inmediato y existencia de un antídoto.
• Bajo coste. Eficiencia.

Fuente: Adaptado de Bounameaux et al, 2009 [20].

4.2. Fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK)

Los fármacos anticoagulantes más utilizados son los AVK con una experiencia clínica de más de 50 años, demostrando ser, a lo largo de este tiempo, una herramienta eficaz en el tratamiento y la prevención de la enfermedad tromboembólica.

En los países anglosajones se utiliza mayoritariamente la warfarina sódica (Aldocumar®), mientras que en España el fármaco más utilizado es el acenocumarol (Sintrom®). La mayoría de los estudios y los ensayos clínicos están realizados con warfarina sódica y hay muy pocos con acenocumarol.

4.2.1. Farmacología de los antagonistas de la vitamina K

Los fármacos AVK producen su efecto anticoagulante interfiriendo con la interconversión cíclica de la vitamina K y del epóxido-vitamina K, modulando de esta forma la γ -carboxilación de los residuos de glutamato de las regiones N-terminal de los factores de coagulación vitamina-K dependientes (figura 3).

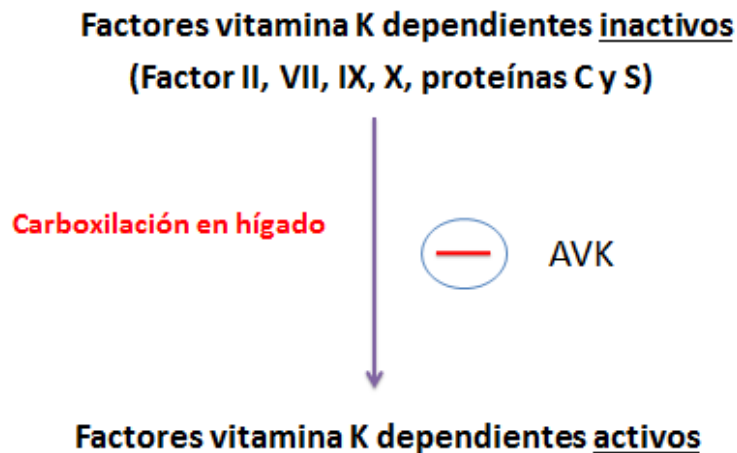


Figura 3: Mecanismo de acción de los fármacos AVK.
Fuente: Elaboración propia.

Los factores vitamina K dependientes II, VII, IX y X requieren γ -carboxilación para conseguir su actividad procoagulante por lo que el tratamiento con AVK genera una producción hepática de factores con actividad coagulante reducida. Al mismo tiempo los AVKs inhiben la carboxilación de las proteínas anticoagulantes C, S y Z con un potencial efecto procoagulante. Aunque el efecto anticoagulante de los AVKs es el dominante, puede existir un efecto procoagulante pasajero al inicio del tratamiento.

Sabemos que existen ciertas diferencias entre la warfarina sódica y el acenocumarol. Aunque el mecanismo de acción es el mismo, la vida media plasmática de estos fármacos es distinta, siendo mayor (36-42 horas) para la warfarina que para el acenocumarol (8- 10 horas). Las diferencias en la vida media de ambos fármacos definen las peculiaridades que tiene cada uno en su manejo.

El acenocumarol alcanza su acción terapéutica entre las 48 y las 72 horas tras la administración y su efecto desaparece rápidamente tras su supresión, lo que le da flexibilidad en el manejo. Por otro lado, la warfarina presenta tiempos más largos en la inducción y en la desaparición de su efecto, pero su efecto anticoagulante es más uniforme.

La diana de la terapia anticoagulante con AVK es la óxido-reductasa de la vitamina K (VKOR), descrita por primera vez en 1974 [22]. El gen que codifica la VKOR está situado en el brazo corto del cromosoma 16. Las mutaciones en este gen producen enzimas con sensibilidad diferente al efecto de los AVKs, de tal manera que se altera su farmacodinámica.

Respecto a las características farmacocinéticas, estos fármacos se absorben por vía oral, tienen un pico máximo de acción a las 3 horas y una semivida plasmática de 24 horas. Un aspecto muy importante es la existencia de una gran variabilidad individual en cuanto a la respuesta al tratamiento con AVK debido a las diferencias de absorción, aclaramiento metabólico y en la respuesta hemostática a las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Un aspecto muy importante es la farmacogenética de los AVK, en la que parece tener un papel muy importante el polimorfismo del citocromo P450 CYP2C9. Esta enzima juega un papel muy importante en el metabolismo de estos fármacos, y sus variantes CYP2C9*2 y CYP2C9*3 se asocian a una metabolización más lenta y a consecuencia a una tendencia de acumulación del fármaco [23].

En cuanto a las principales complicaciones de este tipo de tratamiento, al igual que las de los anticoagulantes en general, se describen principalmente las hemorrágicas [24].

4.2.2. Interacciones de los AVK con otros fármacos

Los AVK tienen múltiples interacciones farmacológicas. Presentan interacciones también con los suplementos dietéticos y con los productos de herbolario. Solo la warfarina interactúa con más de 200 fármacos, y esto también se ha descrito para otros AVK (tabla 5). Otro factor a tener en cuenta es la variación de la cantidad de vitamina K de la dieta, que puede ocurrir tanto en personas sanas como en enfermas.

4.2.3. Control del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K

El tratamiento anticoagulante con AVK presenta unas características especiales que hacen necesario un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica. Estas características se pueden resumir como: dosis diaria muy variable a nivel individual, intervalo terapéutico estrecho, interferencias con otros fármacos, interferencias por cambios en la dieta, posibilidad de complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar de un control correcto [24].

Dentro del control del tratamiento anticoagulante oral (TAO) con antagonistas de la vitamina K hay que distinguir dos aspectos, que lo hacen diferente con respecto a otros tratamientos: el control analítico y el control clínico.

La prueba de control del tratamiento anticoagulante con fármacos AVK es el tiempo de protrombina (TP) que ha sido estandarizado y expresado en forma de INR (“International Normalized Ratio”) [25]. Esta estandarización ha permitido comparar los resultados obtenidos por diferentes laboratorios que utilizan distintos reactivos de tromboplastina.

En la última década se ha introducido en la práctica clínica la utilización de coagulómetros portátiles que determinan el valor de INR en sangre capilar, y con los que los resultados se obtienen de forma casi inmediata. Los resultados de INR así obtenidos guardan correlación con los obtenidos de una muestra de sangre venosa [26]. Inicialmente estos coagulómetros se diseñaron para facilitar el autocontrol por el paciente en su domicilio, como un método de ahorro en EEUU. Sus principales ventajas, como las dimensiones reducidas, el uso sencillo y la rápida obtención de resultados, han hecho que sea una herramienta muy útil en la práctica clínica, tanto en consultas pequeñas como en grandes hospitales.

Tabla 5: Fármacos que interfieren con los AVK.

Potencian la acción de AVK (aumento del INR o aumento del riesgo de sangrado)	
Analgésicos y antiinflamatorios	Hipolipemiantes
Ácido acetilsalicílico (dosis dependiente) Fenilbutazona, Indometacina, Naproxeno Metamizol, Piroxicam, Coxibs	Bezafibrato Fenofibrato Pravastatina Lovastatina Simvastatina
Antimicrobianos y antiparasitarios	Otros
Sulfamidas Tetraciclina Neomicina Macrolidos Azitromicina Quinolonas Clindamicina Isoniacida Antifungicos imidazolicos Metronidazol Cotrimoxazol Cefalosporinas	Paracetamol (dosis altas) Amiodarona Clorpropamida Cimetidina Omeprazol Ranitidina Tiroxina Tamoxifeno Clopidogrel Corticoides a altas dosis Alopurinol Disulfiram Esteroides anabólicos Antidiabéticos orales (sulfonilureas)
Psicofármacos	
Antidepresivos tricíclicos Paroxetina Clorpromacina	
Disminuyen la acción de AVK (disminución del INR)	
Rifampicina Barbitúricos Fenitoína Colestiramina Colestipol Contraceptivos orales Griseofulvina Laxantes Primidona	Poliestireno sulfonato cálcico Carbamazepina Aminoglutetimida Ciclosporina A Fármacos o suplementos dietéticos que aporten vitamina K Hierba de San Juan y otros productos de herbolario

Fuente: Adaptado de la “Guía SADECA Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral 2012” AVK: Antagonistas de la vitamina K.

En la fase inicial de instauración del tratamiento con AVK se realiza un control clínico para confirmar la indicación de anticoagulación, establecer su duración y el nivel terapéutico que se precisa para esa patología. En los controles posteriores además de ajustar la dosis en función del INR, se responde a las consultas del paciente relacionadas con la compatibilidad con otros

fármacos, con los cambios en la dieta, o las precauciones a tomar antes de procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas. Al mismo tiempo, el equipo sanitario encargado del seguimiento del tratamiento anticoagulante, debe investigar/evaluar las complicaciones hemorrágicas o trombóticas que puedan aparecer y ajustar el tratamiento anticoagulante según éstas.

4.2.4. Rango terapéutico o intensidad del tratamiento anticoagulante

El rango terapéutico es un concepto estadístico utilizado en farmacología y que se toma como guía para definir las dosis comprendidas entre el nivel mínimo al que un fármaco es eficaz y el nivel máximo al que no es potencialmente peligroso para la vida del paciente. Este concepto no se utiliza solo para los fármacos antagonistas de la vitamina K, pero dentro del grupo de los fármacos anticoagulantes, éstos y las heparinas son de momento los únicos para los que se ha definido dicho rango.

Para la gran mayoría de las patologías que necesitan un tratamiento anticoagulante, como son la ETE y la FANV, este rango está comprendido entre un valor de INR de 2 a 3. En el caso de los pacientes que han sufrido un recambio valvular mitral este rango es más alto, al ser una situación con un riesgo trombótico más elevado.

Los valores del INR para los pacientes portadores de prótesis metálicas mitrales se basan en las recomendaciones realizadas por “American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines” (guías ACCP) del 2012 [11] que consideran las prótesis mitrales como patología de alto riesgo trombótico y recomiendan unos niveles de anticoagulación entre 2,5 y 3,5. En cambio, las guías Europeas de Cardiología publicadas en 2012 son más estrictas en sus recomendaciones [15]. Según estas guías, la elección del rango terapéutico depende de los factores de riesgo del paciente y de la trombogenicidad de la prótesis, según lo reportado en la literatura. De esta manera, la incidencia de la trombosis protésica es el factor más importante a tener en cuenta, ya que depende principalmente de las características de la válvula, mientras que la incidencia de tromboembolismo sistémico se puede ver influenciada por factores relacionados con el propio paciente (presencia de HTA, DM, dislipemia, consumo de tabaco, cáncer, trombofilia etc.) [27-29]. Las guías ESC del 2012 definen los factores de riesgo relacionados con el paciente de la siguiente manera: recambio valvular mitral o tricúspide, antecedentes de eventos

tromboembólicos, FA, estenosis mitral, fracción de eyección del ventrículo izquierdo <35%. Estas guías consideran que la trombogenicidad de una prótesis no está determinada por su diseño o la fecha de colocación, sino por el tipo (tabla 6). Así clasifican la trombogenicidad de la prótesis en tres categorías de riesgo: baja (las prótesis de la marca Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X), intermedia (otras prótesis bivalvas) y alta (prótesis tipo Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley).

Tabla 6: Valor de INR recomendado en función de la trombogenicidad de la prótesis y de los factores de riesgo del paciente.

Trombogenicidad de la prótesis	Factores de riesgo relacionados con el paciente	
	Sin factores de riesgo INR	Más de 1 factor de riesgo INR
Bajo	2,5	3,0
Intermedio	3,0	3,5
Alto	3,5	4,0

Fuente: “ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)” [15].

Con respecto a la presencia de prótesis valvulares dobles se ha visto que el riesgo de eventos tromboembólicos aumenta de 0,5%/año y 0,9%/año en el caso de las prótesis aórticas y mitrales respectivamente, hasta un 1,2% al año en las dobles prótesis [30]. En el caso de este grupo de pacientes, en el estudio GELIA se observó que un nivel más bajo de intensidad del tratamiento anticoagulante (rango terapéutico de INR entre 2-3,5) se asociaba a una supervivencia más baja [31].

4.2.5. AVK y tratamiento antiagregante

En 2 meta-análisis realizados en grandes bases de datos se ha visto que la adición a los AVK de ácido acetil salicílico (AAS) reduce el riesgo de eventos tromboembólicos y la mortalidad comparando con el tratamiento anticoagulante solo [11, 32]. Por otro lado la adición de antiagregantes al TAO puede producir un aumento del riesgo de sangrado. Las guías ACCP del 2012 recomiendan en el caso de los pacientes con prótesis mecánica en posición mitral o aórtica, con riesgo bajo de sangrado, la adición de dosis bajas de AAS (50-100 mg/día) con un grado de recomendación 1B [11]. Sin embargo en los grupos de pacientes con alto riesgo hemorrágico, como los pacientes con antecedentes de sangrado digestivo u otro tipo de complicaciones hemorrágicas, se recomienda tener precaución a la hora de añadir fármacos antiagregantes

plaquetarios al tratamiento anticoagulante. Las mismas guías desaconsejan utilizar terapia antiagregante en vez de terapia anticoagulante en este grupo de pacientes. Algunos estudios realizados sobre todo en población pediátrica, han demostrado que existe un riesgo alto de tromboembolismo en el caso de tratamiento solo con antiagregantes plaquetarios [33, 34]. Seguramente, el estudio con resultados más interesantes sobre el riesgo trombótico alto de estos pacientes es el estudio CAPTA [35], realizado en un grupo de 22 pacientes portadores de prótesis metálica aórtica. Los pacientes se randomizaron para recibir warfarina vs aspirina o clopidogrel. El estudio se cerró a los 3 meses tras observarse un aumento de eventos trombóticos en el grupo de pacientes en tratamiento antiagregante.

4.2.6. Particularidades del tratamiento con AVK en los portadores de prótesis metálicas en posición mitral

El inicio del tratamiento anticoagulante oral tras la cirugía de reemplazo valvular requiere una monitorización estricta ya que estos pacientes tienen riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas y además, presentan en el postoperatorio un estado de aumento de sensibilidad a los AVK, por lo que tienen mayor riesgo hemorrágico [36, 37]. Algunas posibles explicaciones para eso pueden ser la disminución de la albumina plasmática y el uso de antibióticos tras la intervención [11]. Habitualmente, los pacientes requieren controles de INR más frecuentes al inicio del tratamiento, incluso varias veces a la semana. Una vez que el paciente alcanza un INR en rango terapéutico de forma mantenida, los controles se realizan cada 2-4 semanas y la dosis de AVK se ajusta según los resultados.

5. Efectos adversos del tratamiento anticoagulante oral con AVK

Debido a su alto riesgo tromboembólico y de obstrucción de la válvula, las prótesis mecánicas requieren anticoagulación de forma indefinida, lo que a su vez se asocia a un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas.

5.1. Complicaciones hemorrágicas en pacientes con prótesis mecánica mitral

5.1.1. Generalidades

Un problema importante relacionado con la terapia anticoagulante es el sangrado, sobre todo a nivel intracraneal. En pacientes anticoagulados de forma indefinida, el riesgo anual de eventos hemorrágicos es de aproximadamente 1% al año por paciente [38, 39]. El sangrado mayor es el efecto adverso grave más temido cuando se prescribe un tratamiento anticoagulante. El riesgo de sangrado asociado al tratamiento con AVK es difícil de estimar y varía según el diseño del estudio, con una incidencia anual de hemorragia fatal del 0,6%, de hemorragia mayor del 3% y 9,6% de hemorragia menor dependiendo de las series [24]. Otros estudios avalan que el riesgo de sangrado mayor en pacientes en tratamiento con AVK disminuye conforme con el tiempo que el paciente permanece en rango terapéutico [40-42].

Algunos estudios randomizados que comparaban pacientes con prótesis metálicas con portadores de prótesis biológicas han mostrado una mayor supervivencia en el grupo de pacientes con prótesis metálica pero con una incidencia de episodios hemorrágicos más alta [39, 43].

Los principales determinantes de hemorragia en pacientes en tratamiento con AVK son la intensidad del efecto anticoagulante medido con el INR, las características propias de cada paciente, otras comorbilidades, los tratamientos concomitantes como son los antiagregantes, y la duración de la terapia anticoagulante [24].

La **intensidad del efecto anticoagulante** es probablemente el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una hemorragia mayor. En algunos estudios que pretendían determinar un nivel de anticoagulación adecuado para los pacientes portadores de prótesis mitral metálica, se ha visto que la frecuencia de sangrado mayor en pacientes anticoagulados con AVK asignados a un INR diana de 2,5 fue menos de la mitad de los asignados a un INR diana mayor de 3 [41, 44].

En un estudio caso-control el riesgo de hemorragia intracraneal se incrementaba con cada aumento de 1 del INR y de forma dramática con $\text{INR} > 5,0$ [30, 45]. También se ha demostrado en varios estudios que la tendencia a tener controles de INR fuera del rango por encima del límite superior se asociaba a un mayor riesgo de sangrado independientemente del valor del INR [46, 47].

Por otro lado, hay estudios que demuestran que el riesgo de efectos adversos con una sola determinación de INR fuera de rango terapéutico es bajo. Por ejemplo, a pesar del hecho de que un valor de INR muy alto se asocia claramente a un aumento de riesgo de sangrado, sobre todo para niveles de INR por encima de 5 [30, 45, 48], los resultados de grandes bases de datos de pacientes en tratamiento con warfarina demuestran que el riesgo a corto plazo de sangrado mayor es muy bajo si el paciente tiene un INR entre 5 y 9 (0,96% al mes) [49]. De la misma manera, en un estudio retrospectivo sobre 2.597 pacientes en tratamiento con warfarina, el riesgo de eventos trombóticos a los 3 meses en pacientes con controles de INR estables que habían presentado en una determinación un valor infraterapéutico fue bajo (0,4%). Tampoco existía diferencia significativa con el riesgo observado en pacientes con controles de INR estables [50]. Resultados similares se han visto en pacientes anticoagulados por prótesis valvular metálica que habían presentado un valor infraterapéutico de INR y en pacientes que habían precisado suspensión del AVK previo a la realización de procedimientos invasivos [51, 52]. Seguramente que cualquier intervención que pudiera mejorar el control de la anticoagulación, como el autocontrol o las determinaciones más frecuentes del INR, mejorarían la seguridad clínica del TAO [53].

Las **características del paciente** son otro factor a tener en cuenta de cara a predecir el riesgo de sangrado, siendo la edad del paciente por encima de 75 años un factor de riesgo independiente para tener una hemorragia mayor. A su vez una historia personal de sangrado parece ser también un predictor de mayor riesgo para otros eventos hemorrágicos [54-56], aunque esto ha sido solo una observación [57, 58]. El sexo femenino no se ha visto que sea un factor de riesgo independiente para el sangrado mayor [48, 59], pero parece ser que las mujeres tienen una mayor incidencia de sangrados menores [48]. Por otro lado, los pacientes portadores de algunos de los alelos del citocromo P450 CYP2C9*2 y/o CYP2C9*3, también tienen una mayor incidencia de hemorragias leves y de valores de INR>6 [23].

Algunos estudios han demostrado una relación entre las **comorbilidades** del paciente y el riesgo de eventos hemorrágicos durante el tratamiento con AVK, como es el caso de la HTA [60, 61], la enfermedad cerebrovascular [58], el ictus isquémico [62], la enfermedad cardíaca [58], la diabetes, la insuficiencia renal [46, 55, 63], el alcoholismo y la enfermedad hepática [24]. Con respecto a las neoplasias, varios estudios han encontrado que pueden ser un factor predictivo para hemorragias mayores [57, 64, 65].

Los **tratamientos concomitantes** con antiagregantes plaquetarios o AINES también influyen en la incidencia de eventos hemorrágicos. En estudios que comparaban la administración exclusivamente de AVK frente a AVK a igual rango terapéutico con aspirina, en pacientes portadores de prótesis valvulares metálicas, se ha visto que el riesgo de sangrado mayor aumentaba de forma significativa y que el riesgo de hemorragia intracerebral se duplicaba en los pacientes del segundo grupo [66, 67]. Datos similares se han descrito para AINES [68].

Con respecto a la **duración de la terapia anticoagulante**, se ha descrito un aumento de sangrados al principio del tratamiento [46, 60, 64, 69, 70]. En un estudio se ha visto que la frecuencia de sangrados mayores disminuía con el tiempo desde 3% en el primer mes de tratamiento hasta 0,3% después del primer año [60].

5.1.2. Manejo de la sobredosificación de AVK

El manejo de la sobredosificación de AVK es difícil ya que una corrección excesiva conlleva un aumento del riesgo de trombosis. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología del 2012 hacen las siguientes recomendaciones [15]:

- En los pacientes con $INR \geq 6$ sin datos de sangrado se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con AVK para permitir un descenso lento del INR; se pueden administrar dosis bajas de vitamina K vía oral (1-2 mg) para reducir el INR. Está contraindicada la administración de vitamina K intravenosa por aumentar el riesgo de trombosis de la válvula ya que puede producir un descenso demasiado rápido del INR.
- En los pacientes con $INR > 10$ sin datos de sangrado se debe de suspender el tratamiento y administrar 2-5 mg de vitamina K vía oral.

Tanto las guías “American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA)” del 2006 como otras, recomiendan el uso de dosis bajas de vitamina K (1-2,5 mg) vía oral para corregir más rápido el exceso de anticoagulación sin hacer que el paciente se haga resistente a los AVK [16].

- El sangrado en los pacientes con niveles terapéuticos de INR o con niveles supratérapéuticos en la mayoría de los casos es patológico y su causa se debería de investigar y tratar.
- En los pacientes que están sangrando con INR en rango o supratérapéutico el riesgo de sangrado mayor (que no se puede controlar con medidas locales y puede poner en peligro la vida del paciente, como es el sangrado intracraneal, o puede producir inestabilidad hemodinámica) se debe de sopesar con el riesgo de trombosis valvular.
- En caso de sangrado mayor, se recomienda realizar una reversión urgente de la anticoagulación utilizando en el caso de los pacientes portadores de prótesis mitral metálica preferiblemente plasma fresco congelado, por tener el complejo protrombínico y el factor VIIa recombinante un alto riesgo trombótico.

5.1.3. Hemorragia intracerebral

La hemorragia intracerebral es la forma más letal de accidente cerebrovascular agudo (ACVA) con una mortalidad a los 30 días de hasta 30-55% [71-73], mientras que en los pacientes en tratamiento con warfarina este riesgo aumenta a 43-60% [72-74]. El uso de warfarina aumenta el riesgo de sangrado intracerebral espontáneo hasta 7-10 veces comparando con las personas que no reciben tratamiento anticoagulante [75].

Aproximadamente el 8-14% de todos los casos de hemorragia intracerebral se ven en pacientes en tratamiento con warfarina [75, 76] siendo este tipo de complicación 8-10 veces más frecuente en este grupo de pacientes [75, 77]. El riesgo anual de hemorragia intracerebral en el caso de los pacientes en tratamiento con warfarina se estima en torno a 0,3-2% [71, 72, 78, 79]. Lo más preocupante es que entre el 50-90% de todos los casos de hemorragia intracerebral ocurren con un INR en rango terapéutico [78].

5.2. Complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis mecánica mitral

Las complicaciones tromboembolicas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes portadores de prótesis valvulares mitrales con una frecuencia de eventos de 0,6-2,3% por paciente al año [38, 80]. El riesgo trombótico depende no solo de la posición de la válvula y de su trombogenicidad, sino también de los factores de riesgo relacionados con el paciente y del tratamiento antitrombótico. Una de las complicaciones trombóticas más importantes es el ictus

cardioembólico, que conlleva una mortalidad a los 30 días del 25% y de aproximadamente el 50% al año del evento [11].

5.2.1. Embolismo sistémico

En los pacientes portadores de prótesis metálicas la frecuencia de eventos tromboembólicos (sobre todo de eventos cerebrovasculares) es de aproximadamente 0,7-1% por paciente al año en los pacientes tratados con warfarina [30, 81, 82]. El riesgo aumenta hasta el 2,2% en los pacientes tratados solo con aspirina y al 4% en los pacientes sin tratamiento anticoagulante. Dentro de este grupo, los pacientes portadores de prótesis metálicas en posición mitral tienen 2 veces más riesgo que los pacientes portadores de prótesis metálicas aórticas [81].

Cannegieter et al [30] presentaron en 1995 los resultados de un estudio realizado sobre un grupo de 1608 pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas, seguidos durante aproximadamente 4 años. En este estudio observacional se vió que 45 pacientes habían presentado eventos tromboembólicos durante el periodo de seguimiento, con una incidencia de 0,5%/año en el caso de los pacientes portadores de prótesis mecánicas en posición aórtica, 0,9%/año en el caso de las prótesis mecánicas en posición mitral y 1,2%/año en las prótesis en posición mitro-aórtica.

En todos los pacientes portadores de una prótesis metálica que presentan un evento tromboembólico hay que suponer que dicho evento está relacionado con la prótesis hasta que se demuestre otra causa. La presencia de un trombo a nivel de la prótesis no es siempre fácil de demostrar con las técnicas de imagen como el ecocardiograma ya que el trombo se ha podido desplazar, o puede ser muy pequeño o incluso estar obstruyendo la misma prótesis [17].

Lo más importante a la hora de manejar un paciente con un evento trombótico es evaluar el control del tratamiento anticoagulante. Si el nivel de anticoagulación no ha sido adecuado en el momento del evento trombótico hay que intentar ajustar el tratamiento anticoagulante para conseguir el efecto terapéutico necesario. Si por otro lado el nivel de anticoagulación era el indicado para dicho paciente y a pesar de ello se ha producido un evento trombótico, hay que

considerar subir el rango terapéutico para conseguir un INR más alto o añadir/aumentar la dosis de aspirina, valorando también el riesgo hemorrágico del paciente [80].

En los pacientes con embolismo cerebral existe riesgo de transformación hemorrágica de la zona infartada (sobre todo si se trata de una zona grande o en el contexto de hipertensión arterial no controlada), por lo que es preferible suspender el AVK durante mínimo 5 días antes y sustituirlo por heparina no fraccionada (HNF) [83].

5.2.2. Trombosis de la prótesis

La obstrucción de la válvula protésica se puede producir debido a la formación de un trombo, al desarrollo de *pannus* o a las 2 cosas [84]. La probabilidad de formarse un trombo en una válvula protésica depende, según la triada de Virchow, de las características de la superficie valvular (material de fabricación y diseño de la válvula), el flujo sanguíneo que pasa por la válvula (las turbulencias que se crean) y también de los constituyentes de la sangre y de la presencia de un estado de hipercoagulabilidad.

El *pannus* es un tejido fibrovascular o granular anormal que se puede desarrollar tanto en las prótesis biológicas como en las mecánicas. Este tejido se puede desarrollar como un anillo subvalvular que puede llegar a obstruir el flujo por la prótesis y producir deterioro estructural de la válvula.

La mayoría de los casos de trombosis de la válvula se dan en pacientes con válvulas metálicas y con malos controles de tratamiento anticoagulante. En los pacientes con prótesis biológicas la mayoría de los eventos trombóticos ocurren en los primeros 3 meses del postoperatorio. La incidencia de trombosis de la válvula varía en los pacientes con prótesis mecánica entre 0,3% y 1,3% por paciente al año [38, 85].

La trombosis de la prótesis puede ocasionar disfunción valvular, un acontecimiento potencialmente letal. Al mismo tiempo, fragmentos del trombo pueden producir embolias sistémicas, sobre todo a nivel del sistema nervioso central, ocasionando accidentes isquémicos transitorios o incluso isquemia cerebral potencialmente letal.

Esta complicación se debe de sospechar en cualquier paciente con una prótesis valvular con aumento de disnea de reciente inicio, ya que la trombosis se puede producir de forma gradual e

insidiosa a lo largo de días o semanas [83]. La sospecha es mayor si el paciente ha tenido controles infraterapéuticos o ha suspendido el tratamiento anticoagulante recientemente. Ante esta situación hay que realizar eco-cardiograma transesofágico, sobre todo si se trata de una prótesis en posición mitral.

5.2.3. Pacientes portadores de prótesis mitral con eventos tromboembólicos a pesar del tratamiento anticoagulante

Las recomendaciones de terapia antitrombótica y sobre los niveles de rango terapéutico hacen que se disminuya el riesgo tromboembólico pero no lo eliminan. No existen estudios randomizados sobre el manejo de los pacientes que desarrollan trombosis a pesar de la terapia anticoagulante estándar.

Las guías ACC/AHA del 2006 recomiendan aumentar la intensidad del tratamiento cuando es posible [16] como se puede ver en la tabla 7.

Las guías ESC del 2012 son menos estrictas, recomendando que la aspirina se añada al tratamiento con AVK solo después de que el tratamiento de los factores de riesgo y la optimización del tratamiento anticoagulante oral con AVK no hayan sido eficaces [15].

Tabla 7: Recomendaciones para el manejo de la terapia anticoagulante en el caso de eventos tromboembólicos con niveles de anticoagulación en rango terapéutico.

- En pacientes con RT entre 2-3 se recomienda subir el rango terapéutico a 2,5-3,5.
- En pacientes con RT entre 2,5-3,5 se recomienda subir el rango a 3,5-4,5.
- En pacientes en tratamiento con AVK y aspirina (75-100 mg/día) – si el aumento del rango terapéutico no consigue prevenir los eventos trombóticos, la dosis de aspirina se debe de subir a 325 mg/día.
- En pacientes en tratamiento con AVK pero no con aspirina se recomienda añadir aspirina (75- 100 mg/día).

Fuente: “2008 Focused Update Incorporated into the AHA/ACC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease” [16] RT: rango terapéutico, AVK: antagonistas de la vitamina K.

5.3. Terapia puente

El manejo de los pacientes que reciben tratamiento con AVK y requieren un procedimiento invasivo o una cirugía sigue siendo un tema de debate en la práctica clínica actual. Se considera que este problema afecta a más de 250.000 pacientes solo en EEUU y requiere la colaboración de hematólogos, anestesistas, médicos de familia, internistas, cirujanos y dentistas, entre otros.

Cada año, aproximadamente 10% de los pacientes anticoagulados por cualquier motivo, requieren una intervención quirúrgica que precisa de la suspensión del tratamiento anticoagulante [86].

A falta de una definición clara de la terapia puente, las guías ACCP 2012 aplican este término a la administración de un anticoagulante de vida media corta a dosis terapéuticas (HNF o HBPM) [87, 88], durante un periodo de 10-12 días tras la suspensión del tratamiento con AVK, cuando el INR no está en rango terapéutico. Estas guías recomiendan realizar terapia puente en situaciones que requieren la suspensión de TAO-AVK, en el caso de los pacientes de alto riesgo trombótico, como son los portadores de prótesis metálica en posición mitral, con un grado de recomendación 2C. La terapia puente se ha pensado para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas en los pacientes de alto riesgo trombótico, que precisan una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo que requiere la suspensión del tratamiento anticoagulante y para reducir el riesgo de sangrado asociado al procedimiento.

La necesidad de terapia puente depende de la vida media del fármaco utilizado para el tratamiento anticoagulante y de las posibilidades de revertir el efecto de dicho fármaco. En la práctica clínica se suele utilizar la terapia puente para los pacientes que están recibiendo tratamiento con AVK y la mayor parte de la literatura científica publicada en este campo se basa en estudios realizados con warfarina.

A pesar de que el objetivo es disminuir la incidencia de los eventos trombóticos y de las hemorragias mayores relacionadas con el procedimiento, hay pocos estudios clínicos bien diseñados sobre el manejo de estos pacientes y la mayoría de las recomendaciones se han hecho basándose en estudios de un solo brazo y con errores metodológicos [11]. Tampoco hay muchos datos con respecto a la incidencia de sangrado en relación a procedimientos invasivos [89, 90].

La pregunta de si un tratamiento anticoagulante se debe de suspender en un paciente que se va a someter a un procedimiento invasivo implica balancear el riesgo de sangrado relacionado con el procedimiento si el tratamiento no se suspende con el riesgo de trombosis al suspender el tratamiento y utilizar una terapia puente. Por norma general, un paciente que se va a someter a un procedimiento invasivo con riesgo bajo de sangrado debe de continuar el tratamiento anticoagulante, sobre todo si el paciente tiene alto riesgo de trombosis. De la misma manera, si

un paciente se va a someter a un procedimiento de alto riesgo hemorrágico se puede suspender el tratamiento anticoagulante sobre todo si se trata de un paciente de bajo riesgo trombótico [11].

El riesgo de sangrado relacionado con la intervención depende del tipo de intervención y también de otros factores como el tratamiento concomitante con fármacos antitrombóticos, cáncer activo o tratamiento de quimioterapia, proceso infeccioso intercurrente, historia de sangrado, y la reintroducción del tratamiento anticoagulante en las primeras 24 horas tras la intervención [91].

El grado de severidad de la hemorragia no está estandarizado entre los distintos especialistas médicos o quirúrgicos [92]. La “Asociación Americana de Gastroenterología y Endoscopia” define como procedimiento de bajo riesgo a aquel que tiene una incidencia de sangrado $\leq 1,5\%$ [93]. Por norma general, los procedimientos que pueden producir sangrado intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intratorácico, pericárdico, al igual que la anestesia neuraaxial se consideran procedimientos de alto riesgo [94].

Las guías ACCP del 2012 hacen algunas recomendaciones sobre los procedimientos considerados de alto riesgo de sangrado en el caso de los pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante (tabla 8) [86].

Tabla 8: Procedimientos de alto riesgo de sangrado según las guías ACCP 2012.

- Cirugía urológica y procedimientos como la resección transuretral de próstata, resección vesical, tumorectomía, nefrectomía y biopsia renal, en parte por el daño tisular y la liberación de urokinasa endógena [95].
- La implantación de marcapasos o defibriladores, por el riesgo de hematoma en la zona [96-98].
- Resección de pólipos colónicos, sobre todo si son mayores de 1-2 cm y sésiles.
- Cirugías y procedimientos en órganos muy vascularizados, como el hígado, riñón, bazo.
- Resección de una porción de intestino, por el riesgo de sangrado a nivel de la anastomosis.
- Cirugía mayor con daño tisular importante (ej. Cirugía oncológica, artroplastias, cirugías plásticas reconstructivas) [99].
- Cirugía cardíaca, intracraneal o espinal, ya que incluso pequeños sangrados a estos niveles pueden tener repercusiones importantes [100, 101].

Fuente: Adaptado de "Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines" [86].

A pesar de que la terapia puente en los pacientes anticoagulados de alto riesgo se considera como un “standard of care”, solo ha sido evaluada en 2 estudios randomizados y sigue siendo un tema muy controvertido en la práctica clínica [102, 103].

Muchos procedimientos invasivos, incluyendo los procedimientos dentales, en los que el sangrado se puede controlar con facilidad, no requieren suspensión del tratamiento anticoagulante y se recomienda simplemente realizar una determinación de INR el día de la intervención [86]. Por otro lado, para una intervención quirúrgica mayor es suficiente tener un $\text{INR} < 1,5$. Cuando se requiere la suspensión del tratamiento hay que tener en cuenta el valor del INR y la vida media del fármaco, ya que hay ciertas diferencias en la vida media de los fármacos antivitaminas K utilizados (la warfarina tiene una vida media más larga que el acenocumarol).

En los pacientes con prótesis metálica en posición aórtica monodisco o bidisco sin factores de riesgo, las recomendaciones son de suspender el tratamiento anticoagulante (warfarina) 48-72 horas antes del procedimiento, para asegurar un descenso del INR por debajo de 1,5, y reiniciarlo a las 24 horas tras el procedimiento siempre y cuando el sangrado este controlado. En cambio, en los pacientes con prótesis metálica en posición mitral o con prótesis metálica aórtica con más de un factor de riesgo, las recomendaciones son de suspender la warfarina 72 horas antes del procedimiento e iniciar tratamiento con heparina cuando los valores de INR bajan por debajo de 2. La heparina se debe de suspender 4-6 horas antes del procedimiento, reiniciar cuando el sangrado este controlado y mantener hasta que el valor del INR este en rango terapéutico [11].

Las “Guías Europeas de Cardiología para el manejo de valvulopatías” del 2012 recomiendan ser muy rigurosos en situaciones que necesiten suspender transitoriamente el tratamiento con los AVK, y realizar terapia puente con heparina sódica de forma hospitalizada (grado de evidencia 1C frente a heparina de bajo peso molecular (HBPM) con un grado de evidencia 2C) [15]. Estudios recientes contemplan la utilización de HBPM en los pacientes ambulatorios, como alternativa a la heparina no fraccionada, con un nivel de riesgo aceptable [104, 105]. Sin embargo esta pauta no está validada en pacientes de alto riesgo trombótico. En el caso de que se utilice la HBPM como terapia puente, se recomienda el régimen de administración de 1mg/kg de peso cada 12 horas, con monitorización estrecha del efecto terapéutico mediante la determinación de los niveles de anti factor X activado, que debería de tener un valor comprendido entre 0,5-1,0 U/ml [106].

En un estudio que comparaba la administración de HBPM de forma ambulatoria por el propio paciente, con la administración de HBPM por personal de enfermería y con la administración en

régimen hospitalario de HNF con una noche de ingreso, los costes relacionados con la administración del tratamiento anticoagulante se estimaban en torno a 672\$, 933\$ y 3,916\$ respectivamente [107]. Está claro que el coste de la terapia puente con HNF es significativamente más alto que el de la administración de HBPM, pero en los pacientes de alto riesgo trombótico su papel tiene que ser cuidadosamente valorado.

6. Escalas predictoras de riesgo hemorrágico

A pesar de que el número de pacientes anticoagulados ha aumentado cada año, aún es difícil de hacer una estimación correcta del riesgo/beneficio del TAO. Para ayudar a los clínicos, a partir de finales de los años 90 se han desarrollado varias escalas de riesgo hemorrágico con la idea de poder predecir el riesgo hemorrágico en situaciones clínicas que precisen tratamiento antitrombótico. A continuación se describen brevemente las más representativas:

- **OBRI** (Outpatient Bleeding Risk Index): fue la primera escala propuesta para pacientes externos no solo anticoagulados. La escala fue diseñada por Lanfled y colaboradores en 1989 y posteriormente modificada por Beyth [55]. Ellos definen la hemorragia mayor como un sangrado que requiere la transfusión de más de 2 concentrados de hematíes en menos de 7 días o un sangrado con riesgo vital. Incluye las siguientes variables: edad ≥ 65 años, ictus previo, hemorragia digestiva previa y comorbilidad importante (insuficiencia renal, infarto agudo de miocardio reciente, anemia severa o diabetes). Cada variable puntúa con 1 punto, de tal manera que el riesgo hemorrágico se estratifica en bajo: 0 puntos; moderado: 1-2 puntos; alto: 3-4 puntos [55].
- **HEMORR2HAGES**: Este esquema creado por Gage y colaboradores en 2006 se desarrolló en pacientes hospitalizados por una hemorragia, con diagnóstico de FA y tratados con fármacos AVK [108]. Las variables que contempla son: insuficiencia renal o hepática, abuso de alcohol, cáncer, edad ≥ 75 años, trombopenia/trombopatía, antecedente lejano y/o reciente de hemorragia, hipertensión mal controlada, anemia, factores genéticos, antecedente de ictus. Cada variable puntúa un punto a excepción de antecedentes de sangrado que puntuaría 2 puntos. La estratificación se hace en bajo (0-1 puntos), intermedio (2-3 puntos) y alto riesgo (≥ 4 puntos) [108].

- **RIETE:** Esta escala fue creada en 2008 por los investigadores del registro RIETE (Registro Internacional de Enfermedad Trombo-Embólica) [109]. El estudio se basa en datos obtenidos del registro internacional, una gran base de datos de enfermedad tromboembólica, creada por investigadores españoles que han recogido casos a partir del 2001. Ellos definen la hemorragia mayor como un sangrado que ha requerido una transfusión de más de 2 concentrados de hematíes, o un sangrado retroperitoneal, o a nivel del sistema nervioso central, o un sangrado con riesgo vital. La escala contempla 4 variables clínicas y 2 de laboratorio que puntúan de la siguiente manera: sangrado reciente (2 puntos), insuficiencia renal y anemia (1,5 puntos cada una) y edad ≥ 75 años, embolismo pulmonar sintomático y cáncer (1 punto cada variable). El riesgo hemorrágico se estratifica en bajo: 0 puntos (riesgo de sangrado $< 0,05\%$); intermedio: 1-4 puntos (riesgo de sangrado 2-3%); alto: ≥ 4 puntos (riesgo de sangrado 6-8%).
- **ATRIA:** Esta escala fue validada en una cohorte importante de 9.186 pacientes con FA, donde se observó una incidencia de eventos hemorrágicos de 1.4% al año [110]. La escala contempla 5 variables independientes que puntúan de la siguiente manera: anemia (3 puntos), insuficiencia renal (filtrado glomerular <30 ml/min o necesidad de diálisis, 3 puntos), edad ≥ 75 años (2 puntos), antecedentes de sangrado (1 punto) e hipertensión arterial (1 punto). El riesgo hemorrágico y la incidencia de eventos hemorrágicos se clasifican en: bajo (0-3 puntos, 0,8%), intermedio (4 puntos, 2,6%) y alto (5-10 puntos, 5,8%).
- **HAS-BLED:** Esta es la escala más reciente, ha sido validada en una cohorte de 3.978 pacientes con FA. Tiene en cuenta las siguientes variables clínicas: hipertensión, alteración de la función renal o hepática, antecedente de ictus, edad ≥ 65 años, historia de sangrado previo, medicamentos (antiagregantes o AINEs) y alcoholismo, labilidad del INR. El término de INR lábil se define como INR inestable/alto o como controles con menos del 60% del tiempo en rango terapéutico. Cada variable tiene una puntuación de 1. El riesgo de sangrado se estratifica en bajo (0-2 puntos) y alto (≥ 3 puntos) [111].

Desafortunadamente, la mayoría de estas escalas tienen una utilidad limitada en situaciones concretas y no han sido validadas de forma prospectiva. En un estudio realizado por Donze et al se siguieron 515 pacientes anticoagulados durante 12 meses a los que se les aplicaron las escalas de riesgo hemorrágico y los resultados se compararon con las estimaciones subjetivas de los

médicos [112]. Los resultados fueron poco esperanzadores ya que vieron que las escalas no son capaces de predecir el riesgo hemorrágico, y dan resultados similares a las evaluaciones subjetivas de los médicos. De todos los esquemas, el HAS-BLED sería por su simplicidad y por estar enfocado a pacientes anticoagulados con FANV, la que mayor utilidad clínica pueda tener en el futuro próximo. La escala de RIETE es otro esquema simple que ha demostrado su utilidad en pacientes con tromboembolismo, de tal manera que una baja puntuación se correlaciona con un bajo riesgo de sangrado, pero se desconoce si estos resultados se reproducen en otros grupos de pacientes [109].

Con respecto a las escalas de riesgo tromboembólico, no hay descritas ninguna para los pacientes portadores de prótesis mitral metálicas y la mayoría de las guías internacionales (ACCP, ESC) clasifican este grupo de pacientes como de alto riesgo trombótico. Por otro lado, un meta-análisis realizado en 2003 por Vink et al, concluye que tanto las prótesis metálicas en posición aórtica como en posición mitral se beneficiarían de un rango terapéutico mayor, con un INR superior a 3 [113]. Este trabajo generó debate en su día ya que la mayoría de los autores consideran que hay que realizar un manejo individualizado de estos pacientes considerando tanto el tipo de válvula como los factores de riesgo trombótico o hemorrágico [114].

7. Control del tratamiento anticoagulante oral con AVK

7.1. Generalidades

Como se ha dicho en el punto 4.2.3, el control del TAO incluye, además de realizar el control de laboratorio, realizar el seguimiento clínico del paciente, evaluando las interacciones con otros fármacos o las posibles complicaciones. Existen distintas formas de realizar esta monitorización: a) dependiente del hospital, en el seno de unidades de anticoagulación llevadas por hematología (atención hospitalaria); b) en los centros de salud por los equipos de Atención Primaria (AP); c) mediante programas de auto-control, llevados por el propio paciente. Sin embargo, a pesar del tipo de monitorización que se realiza, la mayoría de los pacientes pasan una gran parte del tiempo fuera del rango terapéutico.

7.2. Tiempo en rango terapéutico

Para cada indicación de tratamiento con AVK se ha establecido un nivel de anticoagulación, que se expresa como el rango de valores en el que idealmente deben estar las distintas medidas de INR que se hacen al paciente. Este rango es conocido como "rango terapéutico" (RT) y se considera que si el paciente se mantiene en este intervalo, el grado de complicaciones es menor que los beneficios potenciales. De aquí parte el concepto de tiempo en rango terapéutico (TRT) que es el porcentaje de días en que un paciente tiene valores de INR situados dentro de dicho rango. Se ha visto en varios estudios que incluso en el caso de las patologías crónicas que requieren anticoagulación de forma indefinida, los pacientes tienen controles de INR dentro del rango terapéutico solo el 40-60% del tiempo [115, 116].

Sin embargo, lo que es clínicamente relevante no es que el nivel de anticoagulación se mantenga en el RT, sino que no aparezcan las complicaciones (principalmente hemorrágicas, aunque también se incluyen las lesiones trombóticas e isquémicas o las consecuencias de ambas). La relación entre la intensidad del tratamiento anticoagulante y el riesgo de padecer efectos secundarios ha sido evaluada examinando la incidencia de estos eventos en función del tiempo que el paciente está dentro del rango terapéutico [117, 118]. Se ha demostrado en varios estudios que existe una relación estrecha entre el TRT y la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas [81]. En estudios retrospectivos realizados sobre pacientes con prótesis valvular mitral metálica, Cannegieter et al han visto que el riesgo de tromboembolismo pulmonar o sangrado mayor aumenta mucho durante los intervalos que los pacientes están por debajo o por encima del rango terapéutico, comparando con los intervalos de tiempo que están en RT [81].

Para comparar varios intervalos de monitorización de INR en los pacientes con controles estables, Pengo et al [40] randomizaron 124 pacientes con prótesis valvular metálica que llevaban más de 6 meses de controles estables, en 2 grupos de monitorización cada 4 o cada 6 semanas, con el fin de determinar si esto podría beneficiar a los pacientes y reducir los costes relacionados con los controles. Ellos vieron que la incidencia de valores de INR de riesgo para complicaciones hemorrágicas o trombóticas ($\text{INR} > 5$ e $\text{INR} < 1,5$) eran similares en los 2 grupos (3,09% en el grupo de 4 semanas y 3,27% en el de 6 semanas, $p=0,81$). Si bien es verdad que los grupos analizados son pequeños, y la frecuencia de las determinaciones era de $24,9 \pm 18,1$ días en el grupo de 6 semanas y de $22,5 \pm 9,5$ días en el grupo de 4 semanas ($p < 0,0003$).

7.3. Modelos de gestión del TAO-AVK en nuestro sistema sanitario

Tradicionalmente se ha considerado que el manejo del tratamiento anticoagulante es difícil y su control analítico y clínico ha sido hospitalario, lo que ha generado un despliegue de recursos y una presión asistencial considerable, ya que la población de pacientes con este tratamiento ha aumentado mucho a lo largo del tiempo. En los últimos años la aparición en el mercado de coagulómetros portátiles, fáciles de usar y con buena fiabilidad, ha facilitado el manejo y dosificación del TAO por otros colectivos médicos e incluso por el propio paciente. Ello ha hecho que se hayan sucedido a lo largo de estos años diferentes sistemas de gestión de los pacientes en TAO-AVK:

- Modelo mixto de gestión por Atención Hospitalaria (AH) y Atención Primaria.
- Toma de muestra de sangre en AP, y envío de la misma para análisis y dosificación por AH.
- Autocontrol por parte del paciente o sus familiares.
- Telecontrol, que incluye la realización del INR capilar por el paciente o sus familiares y envío por vía telemática de los resultados a AH para la dosificación de los AVK. AH devolvería el resultado al paciente por la misma vía.

La primera forma de gestión mixta del TAO-AVK por AP y AH es la más implantada en la actualidad en nuestro medio y se desarrollará más adelante. El segundo modelo mencionado, sigue vigente en áreas de gran dispersión geográfica y en el caso de pacientes inmovilizados en los que es difícil de mantener valores de INR en rango terapéutico. Las últimas dos opciones, el autocontrol y el telecontrol, pueden contribuir a aumentar la calidad de vida del paciente, sin embargo son modalidades minoritarias por el coste económico asociado. La atención exclusivamente hospitalaria del paciente en tratamiento con AVK cada vez es más excepcional.

7.3.1. Modelo mixto de gestión entre atención hospitalaria y atención primaria

En este caso, la determinación de INR se realiza bien sea en sangre venosa en el laboratorio o en sangre capilar, mediante coagulómetros portátiles.

En la mayoría de los casos el inicio del TAO con AVK se hace por el hematólogo, a propuesta del médico de AP o de otros especialistas. Un porcentaje importante de estos pacientes una vez que están estables, se derivan para seguimiento a los centros de atención primaria. Los pacientes más complejos o con dificultades para conseguir unos niveles estables de INR seguirán a cargo de los servicios de Hematología.

El modelo mixto de gestión de los pacientes anticoagulados requiere una adecuada coordinación entre las unidades hospitalarias de terapia antitrombótica y los profesionales de AP, de modo que se sigan protocolos comunes de actuación (figura 4). Este tipo de seguimiento supone que el equipo formado por el médico de familia y la enfermera de AP, es el que realiza la monitorización del TAO. Cada uno de ellos tiene una serie de funciones bien definidas (tabla 9).

Cuando se produjo la descentralización del TAO hacia AP se realizaron documentos en los que se describían las características de los pacientes anticoagulados subsidiarios de ser seguidos por AP o por AH.

Tabla 9: Funciones del médico de familia y del personal de enfermería de AP.

1. Médico de Familia
<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de pacientes con indicación de anticoagulación, inicio del tratamiento, derivación si precisan a Atención Especializada (procedimientos invasivos, cirugías etc). • Identificación y captación de pacientes ya anticoagulados y susceptibles de seguimiento en AP. • Seguimiento clínico del paciente anticoagulado: ajuste de dosis, detección de interacciones y reacciones adversas, adherencia al tratamiento, valoración de riesgo hemorrágico y/o trombótico. • Citación en la consulta de enfermería para el siguiente control analítico.
2. Enfermera de Atención Primaria
<ul style="list-style-type: none"> • Realizar la determinación del INR y registrar el resultado en la historia del paciente. • Supervisar la adherencia al tratamiento. • Detectar posibles errores en la toma, procesos intercurrentes, cambios terapéuticos. • Valorar el grado de conocimientos del paciente sobre el tratamiento. • Valorar la adaptación al tratamiento. • Detectar la aparición de efectos secundarios (sangrados, hematomas). • Detectar interacciones farmacológicas (AINes, AAS, etc), cambios en los horarios de las tomas, en la dieta. Esto se debe realizar de manera sistemática, y de forma exhaustiva cuando el paciente se encuentra fuera del rango terapéutico. • Realizar una educación sanitaria del paciente sobre el TAO. • Registrar en la historia clínica la dosis de continuación del tratamiento y/o dosis total semanal (DTS).

Fuente: Adaptado del Protocolo de tratamiento anticoagulante oral del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Abreviaturas: AAS: ácido acetil salicílico, AINES: antiinflamatorios no esteroideos, AP: atención primaria, AVK: anti vitamina K, TAO: tratamiento anticoagulante oral, DTS: dosis total semanal.

Asimismo, en AP se puede iniciar o realizar el seguimiento del TAO-AVK en coordinación con AH en los casos en los que exista dificultad o imposibilidad para su desplazamiento. Por otro lado, en la gestión del tratamiento anticoagulante oral con AVK están implicados no solo los especialistas de atención primaria y los servicios de hematología, sino también otros especialistas hospitalarios como cardiólogos, neurólogos, internistas etc.

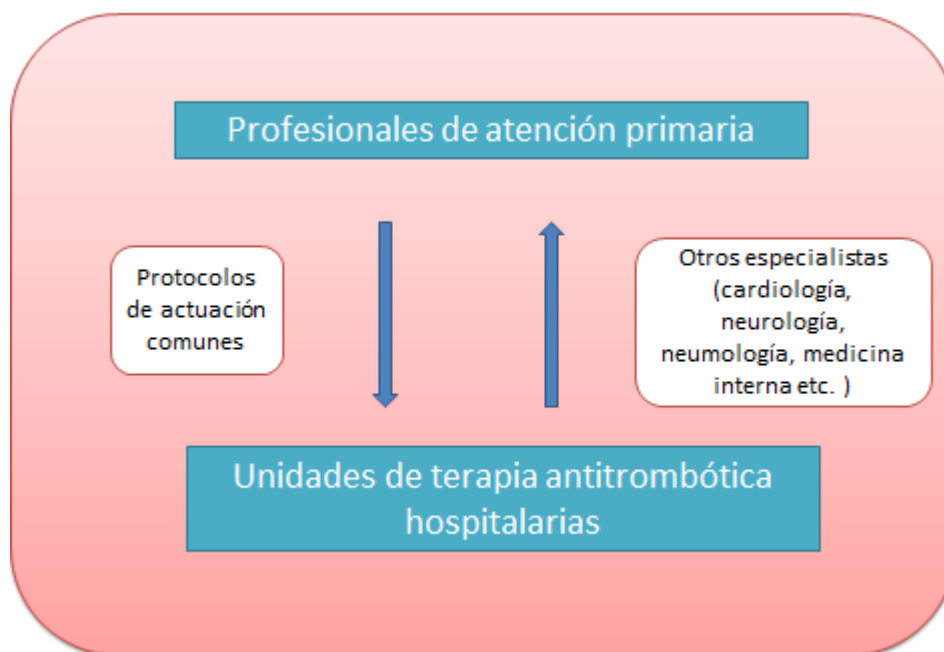


Figura 4: Modelo mixto de gestión del TAO-AVK.
Fuente: Elaboración propia.

El seguimiento del TAO con AVK por los especialistas de atención primaria presenta una serie de ventajas sobre la atención exclusivamente hospitalaria (tabla 10):

Tabla 10: Ventajas del seguimiento del TAO-AVK en AP.

• Visión integral del paciente.
• Situación privilegiada para la educación sanitaria.
• Mayor accesibilidad.
• Personalización.
• Rapidez: resolución del control en una sola visita o acortamiento del tiempo de espera.
• Control por el mismo profesional que trata sus procesos intercurrentes y el resto de su patología.
• Aprovechamiento de la informatización de todo su historial.

Fuente: Adaptado de la “Guía SADECA Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral 2012”.

Las tendencias actuales en la práctica clínica son de seguir un modelo mixto de gestión del TAO-AVK y fomentar la colaboración entre los especialistas de AP y AH. Actualmente el seguimiento de los pacientes anticoagulados más complejos se realiza en los hospitales por los hematólogos, mientras que los pacientes anticoagulados estables (aproximadamente el 70-80% del total de anticoagulados) son controlados por los equipos de AP. La mayoría de los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral están en seguimiento por los servicios de hematología, al ser pacientes de alto riesgo trombótico.

7.3.2. Toma de muestra de sangre en atención primaria, envío de la misma para análisis y dosificación a cargo del hematólogo de atención hospitalaria.

Este tipo de seguimiento se diseñó para facilitar el acceso al control del tratamiento anticoagulante a los pacientes con movilidad reducida o a los que viven en un área de gran dispersión geográfica. Este modelo ya existía antes de la descentralización del seguimiento del TAO y sigue vigente en algunas áreas de gran dispersión geográfica. Ello supone que la toma de la muestra de sangre venosa se realiza en AP o en el mismo domicilio del paciente por parte del personal de AP, y posteriormente se envía al hospital, para la medición del INR y dosificación del AVK.

7.3.3. Autocontrol

La auto-monitorización o autocontrol supone que el paciente realiza la medición de INR en sangre capilar utilizando un coagulómetro portátil y también se ajusta la dosis de AVK.

Para un grupo de pacientes seleccionados y formados, el autocontrol es tan eficaz y seguro como el control de AVK por parte de los profesionales de la salud, pudiendo mejorar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes. Unos posibles beneficiarios de este tipo de manejo son los pacientes jóvenes, con una vida activa, con un horario laboral que les impide acudir a las consultas o pacientes que viajan con frecuencia. Desafortunadamente, ni los coagulómetros portátiles, ni las tiras reactivas, son reembolsables por parte del sistema nacional de salud.

Se ha visto que la variabilidad de los controles de INR es el factor pronóstico más importante para la supervivencia de los pacientes con prótesis mecánicas [119]. El estudio ESCAT (“Early Self-Controlled Anticoagulation Trial”) ha demostrado que el autocontrol del tratamiento anticoagulante permite a los pacientes mantener los niveles de INR en el límite bajo necesario para evitar eventos tromboembólicos, aumentando con un 23% la supervivencia a largo plazo [120, 121]. Aunque los resultados de este estudio son esperanzadores, hay que tener en cuenta que el autocontrol no es un método de monitorización que se le pueda ofrecer a todos los pacientes, ya que implica una buena formación/educación por parte del paciente y un coste económico importante.

Un estudio llevado a cabo en Francia que comparaba la monitorización mensual en un laboratorio con la auto-monitorización en los pacientes con prótesis valvulares mecánicas, demostró que esta última opción mejoraba la estabilidad de los controles y reducía la incidencia de los efectos adversos como el sangrado. El estudio no ha tenido suficiente potencia para demostrar mejoría en el pronóstico de los pacientes [122].

Otro estudio randomizado realizado en Alemania que comparaba la monitorización en un servicio de AP con el autocontrol en pacientes con prótesis valvulares mostró una mayor estabilidad de los controles de INR y una menor incidencia en eventos tromboembólicos en pacientes en autocontrol, pero ninguna diferencia con respecto a los sangrados [121].

Connok et al demostraron tras analizar 16 estudios randomizados y 8 no randomizados, que la auto-monitorización del TAO ofrece mejores resultados que la monitorización por parte de los médicos de AP, y similares a los obtenidos cuando el control se realiza por AH [123].

7.3.4. Telecontrol

Otra forma de realizar la monitorización del TAO es el telecontrol, un sistema que fue introducido por primera vez por el Hospital La Fe de Valencia en 2008, como un programa piloto en un grupo de 5 pacientes. Este sistema supone que el paciente se realiza la determinación de INR con un coagulómetro portátil en su domicilio, y posteriormente introduce el resultado en una página web a la que accede un profesional, en este caso un especialista en hematología. El paciente puede añadir en el espacio personal que tiene en la página web del hospital, comentarios sobre algunos aspectos que considere relevantes para el médico, como

efectos adversos, cambios terapéuticos, etc. El médico de la Unidad de Hemostasia se encarga de hacer el seguimiento y modificar, siempre que fuera necesario, la dosis de medicación anticoagulante. Toda esta información se registra automáticamente en la historia clínica electrónica del paciente y puede ser consultada en cualquier momento por cualquier facultativo.

Este método supone un gran avance en la calidad de vida de los pacientes que están recibiendo TAO con AVK y también de sus familiares, ya que evita desplazamientos al hospital o al centro de atención primaria y se puede controlar desde cualquier lugar con conexión a internet. Por otro lado, está claro que este tipo de monitorización no se puede ofrecer a todos los pacientes ya que supone un cierto nivel educacional y acceso a un ordenador conectado a internet.

No existe un modelo de gestión del TAO con AVK que sea mejor que otro ya que cada uno tiene sus ventajas y sus desventajas. Está claro que el mejor modelo de monitorización es el que ofrece mayor accesibilidad al paciente a la terapia y mayor adherencia terapéutica.

8. Aspectos fármaco-económicos relevantes en pacientes con tratamiento anticoagulante oral con AVK

8.1. Generalidades

Una de las preocupaciones fundamentales de los gestores de un sistema sanitario es identificar las enfermedades que más repercusión tienen sobre la salud de la población y el impacto económico que suponen. En los últimos años la investigación médica se ha centrado no solo en identificar los efectos secundarios de los tratamientos, la eficacia o los beneficios, sino también en identificar la eficiencia de los tratamientos, esto es, el balance entre los costes-beneficios de un tratamiento o de una acción terapéutica. Para ello se han introducido los modelos de evaluación económica con el objeto de evaluar la eficiencia de los nuevos tratamientos. El reto de todos estos estudios de evaluación económica ha sido obtener información que pueda ser útil a la hora de tomar decisiones y de comparar entre varios tipos de tratamiento aplicados para una misma enfermedad.

A raíz de esto se han publicado múltiples estudios de evaluación económica de intervenciones sanitarias. Sin duda, la incorporación de estos resultados económicos en los estudios de eficacia ha ofrecido información muy útil a la hora de planificar y diseñar estrategias terapéuticas basadas no solo en la eficacia de una intervención sanitaria sino también en la eficiencia [124].

A la hora de identificar los costes que se deben de incluir en las evaluaciones económicas, hay que analizar no solo los distintos tipos de costes, sino también los recursos consumidos y clasificarlos según el tipo de costes que representan. Posteriormente, estos recursos se deben de multiplicar por el valor monetario de cada una de ellas.

Los costes se pueden clasificar en 3 grandes grupos: a) costes directos, compuestos por costes directos sanitarios y costes directos no sanitarios, b) costes indirectos, relacionados con las pérdidas de productividad, y c) los costes intangibles, relacionados con el dolor o el sufrimiento [125, 126].

8.2. Costes directos sanitarios

Dentro del grupo de **costes directos sanitarios** se incluyen tanto los costes relacionados con la aplicación de la intervención, como los relacionados con la enfermedad. Hay que incluir los costes de la enfermedad tanto presentes como futuros, es decir, los costes que se generan durante la intervención sanitaria (tiempo del personal sanitario, coste de las pruebas diagnósticas, del material sanitario utilizado, de las instalaciones, coste del tratamiento etc.) [127, 128]. También se incluyen los costes que se generaran tras la intervención se haya producido y que tienen relación con el problema de salud inicial. Por ejemplo, en el caso de un paciente portador de prótesis metálica en posición mitral que va a recibir un tratamiento anticoagulante crónico, siendo el horizonte temporal toda la vida del paciente, los costes asociados a dicho tratamiento se consideraran como costes sanitarios directos. La aparición de otras patologías durante la vida del paciente que no están relacionadas con la prótesis valvular, no debe ser incluida como costes.

8.3. Costes directos no sanitarios

El grupo de **costes directos no sanitarios** incluye el consumo de recursos que se genera como consecuencia de la enfermedad, como son los costes soportados por el propio paciente y por su entorno con el desplazamiento, el tiempo, los cuidados (costes no sanitarios directos), y los costes soportados por otros sectores de actividad como son las pérdidas laborales y la pérdida de

productividad (costes no sanitarios indirectos). En este último grupo se incluyen también los costes de morbilidad y mortalidad, ya que son también relacionados con la pérdida de productividad [129].

Otro aspecto que es difícil de estimar y sobre el cual puede ser difícil poner un coste, es el impacto de la pérdida de salud sobre la calidad de vida del paciente.

8.4. Impacto económico del control del tratamiento anticoagulante en pacientes con AVK

En el contexto económico actual es importante conocer de forma exhaustiva los costes de un tratamiento, ya que muchas veces solo se comparan precios de fármacos y no gastos relacionados con los controles del fármaco, administración, necesidad de terapias concomitantes. En los últimos años se han publicado, no solo en España sino en muchos otros países, estudios sobre los costes del TAO con AVK. A pesar de que la gran mayoría de estos estudios se han hecho en pacientes con FANV en tratamiento con warfarina y no con acenocumarol, podemos decir que los resultados son similares entre los dos fármacos. El aspecto económico ha llegado a ser más interesante para los gestores, sobre todo a raíz de la utilización de los nuevos anticoagulantes orales en algunas de las indicaciones de tratamiento con AVK. Prácticamente, a día de hoy, se pueden utilizar los NACOs en casi todas las indicaciones de anticoagulación por lo que habitualmente se utilizaban los AVK, salvo en el caso de las prótesis metálicas. Con respecto a los pacientes portadores de prótesis metálicas en posición mitral, que son un grupo más pequeño y con ciertas peculiaridades dentro de los pacientes en TAO con AVK, no hay estudios publicados sobre los costes de este tratamiento.

Como hemos visto anteriormente es difícil estimar el coste real del TAO con AVK, ya que habría que hacer una medición no solo de los costes sanitarios, sino también de los costes no sanitarios, con todo lo que esto conlleva: pérdida de productividad, impacto sobre calidad de vida del paciente, etc.

8.5. La situación en España

Actualmente las diferentes indicaciones del tratamiento anticoagulante a largo plazo (tabla 11), hacen que la prevalencia de los enfermos que siguen un TAO en España sea elevada y con un ritmo de crecimiento que se estima en torno 20% /año en los próximos años.

En 2002, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia junto con la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia realizaron un documento con las recomendaciones sobre el control del TAO ambulatorio. En este documento se publicaron también datos sobre la prevalencia de pacientes en TAO.

Tabla 11: Prevalencia de pacientes en TAO en 2002.

Pacientes en TAO estimados en todo el país	400.000
Por patologías:	
Prótesis valvulares cardíacas metálicas	50.000
Fibrilación auricular (> 65 años) *	250.000
Profilaxis secundaria tromboembolismo venoso/trombofilia	75.000
Varios	25.000

Fuente: Recomendaciones acerca del control del tratamiento anticoagulante oral ambulatorio. AEHH y SETH 2002.

En mayo de 2013 se publicaron los resultados del estudio FIATE, realizado en pacientes con diagnóstico de FANV, que estima que en España hay más de 1.000.000 de personas con FA y que aproximadamente el 80% de ellos recibe tratamiento anticoagulante. De estos, dos de cada tres pacientes están en rango terapéutico, si se considera el resultado de su último control de INR y se analizan los 3 últimos controles de cada paciente, esta proporción cae al 32% [130].

La alta prevalencia, junto al número de controles anuales individuales necesarios para el adecuado control clínico-biológico de estos pacientes, hace que en el ámbito del Sistema Nacional de Salud el gasto relacionado con el TAO con AVK sea importante.

Por otro lado, los costes están correlacionados con la frecuencia del control. En este sentido, si bien no hay una frecuencia ideal establecida de controles a realizar para mantener el INR en rango, las guías de tratamiento de pacientes anticoagulados mencionan como mínimo un control cada 4 semanas en los pacientes que ya están estables. Diferentes series demuestran que, en pacientes con menos de un año de TAO ese número es más elevado. Por tanto, los estudios de costes incluyen el coste de la monitorización del INR como parte del coste sanitario directo de tratamiento de estos pacientes, así como visitas de rutina de baja complejidad [131]. Ahora bien, la realidad es compleja y no es fácil establecer grupos de pacientes según su frecuencia de control de INR por dos motivos: a) todos los pacientes están en algún momento fuera de rango

sin que esto tenga necesaria relevancia clínica ni económica; b) por ello un mismo paciente puede pertenecer a uno u otro grupo en diferentes momentos del año.

Por el lado de los beneficios, tenemos que contabilizar las patologías evitadas anualmente y cuantificar sus costes para poder hacer una estimación correcta del coste-beneficio del TAO con AVK.

9. Perspectivas futuras del tratamiento anticoagulante

9.1. Experiencia con los nuevos anticoagulantes orales

Durante muchos años los AVKs han sido los únicos fármacos anticoagulantes orales disponibles para la prevención primaria y secundaria de eventos trombóticos venosos y arteriales, con buena eficacia y seguridad.

La entrada al mercado de los nuevos anticoagulantes orales, tanto los inhibidores directos de la trombina, como los inhibidores del factor Xa, ha supuesto un gran avance para el tratamiento anticoagulante. Estos fármacos, con diferentes mecanismos de acción, tienen ventajas como la administración oral en una única toma, efecto anticoagulante predecible que no requiere ajuste de dosis ni control de los niveles de anticoagulación, y además no presentan interacción con otros medicamentos ni con alimentos. Su uso ya se ha aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para múltiples indicaciones, tanto para la prevención primaria de trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía ortopédica, como para la prevención secundaria de TVP, en el tratamiento agudo, FANV etc.

El estudio randomizado de fase II sobre la seguridad y farmacocinética del dabigatrán, REALIGN, realizado en pacientes que habían sido sometidos a un recambio valvular, se ha suspendido por observarse un aumento de casos tanto de eventos trombóticos (de infarto agudo de miocardio, ictus y trombosis) como de episodios de hemorragia en el grupo de pacientes tratados con dabigatrán comparando con el grupo de pacientes tratados con warfarina. Por este motivo los inhibidores directos de la trombina esta contraindicados por la FDA en los pacientes con patología valvular, y sobre todo en los portadores de válvulas protésicas metálicas [1].

Se está investigando el papel de otros nuevos anticoagulantes orales, como el rivaroxabán, apixabán y edoxabán en esta patología.

9.2. Autocontrol

El mayor problema del tratamiento anticoagulante con AVK es su estrecho rango terapéutico, al verse influenciado su efecto por la variabilidad farmacocinética de cada paciente, otros fármacos u alimentos. El INR diana está situado en un rango terapéutico que está por encima de 2, valor considerado como de aceptable riesgo trombótico, y por debajo de 5, valor límite de la seguridad para eventos hemorrágicos [30]. Una vez que se ha conseguido encontrar la dosis terapéutica, los controles de INR se pueden hacer mensualmente, teniendo siempre en cuenta el hecho de que existen ciertas situaciones que requieren determinaciones más frecuentes: introducción o suspensión de otras medicaciones, patología digestiva intercurrente, signos de infra o supra dosificación.

La auto-monitorización del tratamiento anticoagulante permite hacer determinaciones más frecuentes de INR, utilizando siempre el mismo coagulómetro, con el fin de permitir a los pacientes que tengan un mejor control del tratamiento y una mejor adherencia. En los estudios realizados hasta ahora, como el estudio GELIA [132] y los trabajos de Butchart et al [119], se ha visto que la auto-monitorización mejora la estabilidad del nivel de anticoagulación, y disminuye las complicaciones hemorrágicas. No se ha estudiado el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, pero está claro que puede llegar a ser significativo.

Por otro lado, es posible que lo que ha sugerido Cannegieter et al en 1999, “we must no longer look for the best anticoagulation régimen, but improve the quality of anticoagulation on a local level” tenga más validez que nunca [133].

Tanto el autocontrol como la introducción de los NACOs podrían ser de gran utilidad para mejorar el pronóstico de los pacientes con prótesis mecánicas en posición mitral.

PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS

II. PLANTEAMIENTO E HIPOTESIS

Los antagonistas de la vitamina K (AVK), por sus peculiaridades farmacológicas, tienen un rango terapéutico muy estrecho, y su actividad anticoagulante se altera con mucha facilidad. Esto hace que el paciente esté en muchas ocasiones en rangos infra o supratrapéuticos. A su vez, estas variaciones de la actividad farmacológica, se asocian a complicaciones hemorrágicas o trombóticas que pueden llegar a ser importantes, e incluso en ocasiones requerir un ingreso hospitalario y poner en peligro la vida del paciente.

El paciente con prótesis metálica en posición mitral, al tener un riesgo trombótico más alto que la mayoría de los pacientes, requiere un mayor grado de anticoagulación por lo que podría tener más complicaciones hemorrágicas y trombóticas que otros pacientes anticoagulados. Esto hace que los portadores de prótesis metálicas mitrales requieran una monitorización estricta del tratamiento anticoagulante con AVK. Todo ello conlleva un gasto en recursos no bien cuantificado.

Hasta la fecha, y debido a la ausencia de estudios observacionales, no era posible realizar el seguimiento del consumo de recursos y coste unitario de cada uno de estos pacientes. Una solución alternativa era aproximar el coste total del manejo del paciente en tratamiento con AVK mediante una definición operativa. Esta aproximación establecía grupos de pacientes y permitía una estimación indirecta según las características de cada grupo. En España, no existe ningún trabajo que estime de forma directa los costes de este grupo de pacientes en tratamiento con AVK.

Por este motivo, el presente estudio pretende profundizar en este aspecto y rellenar esta carencia, siendo especialmente novedoso y de plena actualidad en un contexto donde los gastos sanitarios son concepto de debate público continuo. Nos hemos planteado estudiar si existe una correlación positiva entre tener el INR en rango terapéutico y los costes directos sanitarios del tratamiento anticoagulante con AVK. Por otro lado, al requerir los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral diferentes grados de anticoagulación (“rangos terapéuticos”) según el tipo de

prótesis, nuestra observación de la práctica clínica es que el control del tratamiento con fármacos AVK es más complicado y los gastos terapéuticos directos son más elevados.

Hipótesis:

El coste del control del tratamiento anticoagulante con AVK en portadores de prótesis metálicas en posición mitral es sensible al tiempo en que el paciente está dentro del rango terapéutico medido por los valores del tiempo de protrombina expresado como INR.

OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, los objetivos de este trabajo son:

1. Objetivo primario

Cuantificar los costes directos sanitarios generados por los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral en tratamiento anticoagulante con fármacos antagonistas de la vitamina K en seguimiento hospitalario.

2. Objetivos secundarios

1. Analizar si el tiempo en rango terapéutico depende del rango de anticoagulación asignado a cada paciente.
2. Analizar si la edad del paciente influye en el control del tratamiento anticoagulante.
3. Describir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas presentadas por el grupo de pacientes incluidos en el estudio.
4. Validar la escala de riesgo hemorrágico RIETE modificada en este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Acorde a los objetivos planteados, se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluyó a los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral en seguimiento del tratamiento anticoagulante con AVK por la Unidad de Terapia Antitrombótica (UTA) del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HU-FJD). El horizonte temporal del estudio fue de 5 años, fijado entre el 01/01/2008 y el 31/12/2012, ambos inclusive.

Este estudio se ha ceñido estrictamente a la Declaración de Helsinki y a las leyes de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal) y de protección de los derechos de los pacientes (Ley 15/2002). El presente estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HU-FJD donde se realizaron los estudios.

2. Sujetos del estudio

La Fundación Jiménez Díaz (FJD) es un hospital universitario ubicado en la Comunidad Autónoma de Madrid y que atiende a un área de influencia con 435.000 habitantes. La población de nuestro estudio es mayoritariamente de raza caucásica. El área de investigación del HU-FJD la constituye el Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), que está integrado por el HU-FJD, y la Universidad Autónoma de Madrid.

2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral cuyo control y seguimiento del tratamiento anticoagulante con AVK (warfarina sódica o acenocumarol) se realizaba por la UTA del Servicio de Hematología del HU-FJD. Se incluyeron también los pacientes portadores de prótesis combinadas de las cuáles una estaba en posición mitral.

Para poder analizar las visitas y el tiempo en que los pacientes habían permanecido en rango terapéutico se aplicó a este grupo un tiempo mínimo de permanencia en seguimiento del TAO-AVK en nuestro centro de 5 meses y un día. Este tiempo fue el que consideramos necesario para

tener al menos un número mínimo de determinaciones de INR que permitiera calcular el tiempo en rango terapéutico (TRT).

2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes portadores de otros tipos de válvulas metálicas en posición diferente a la mitral y los pacientes portadores de prótesis biológicas. No se incluyeron los pacientes con PM cuyo seguimiento fue realizado por AP.

3. Circuito del paciente anticoagulado con AVK

El seguimiento del paciente anticoagulado con AVK se realiza en la UTA en coordinación con los centros de AP del área. Habitualmente, el paciente acude a la visita de monitorización del TAO-AVK con su pauta anterior del TAO en el día programado para la determinación de INR. La medición del INR se hace en sangre capilar mediante el sistema Alere INRatio®2 (EEUU) y los resultados se transmiten al sistema de gestión del tratamiento anticoagulante en el que el hematólogo pauta la dosis semanal de tratamiento anticoagulante y revisa las incidencias que ha habido desde la última visita. En nuestra unidad se utiliza el programa de gestión del TAO Síntromac® (Grifols, Barcelona).

Protocolo de determinación del INR en sangre capilar con el analizador Alere INRatio®2

El sistema Alere INRatio®2 utiliza una versión modificada del análisis del tiempo de protrombina en una fase. Tras una punción capilar, se aplica una gota de sangre sobre la tira reactiva previamente colocada en el aparato (figura 5), ésta se mezcla con los reactivos que inician la coagulación. Cada tira reactiva está compuesta de un canal de reactivo que contiene un tampón y tromboplastina recombinante, varios canales de control que contienen factores de coagulación extraídos del plasma humano, y tampones para proporcionar tiempos de coagulación predeterminados para un control de INR alto y bajo.

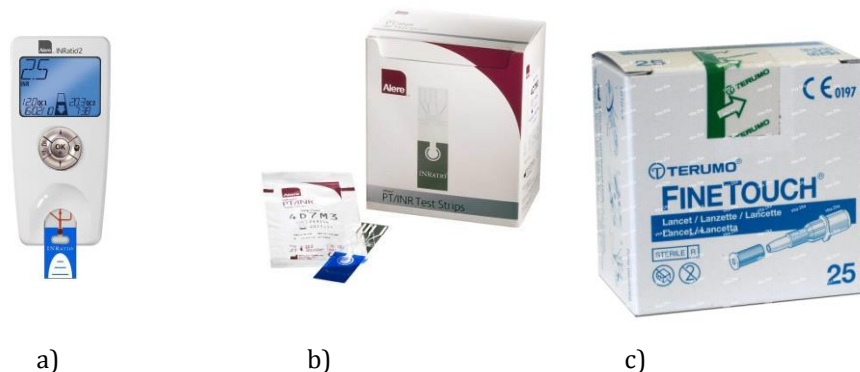


Figura 5: Coagulómetro portátil Alere INRatio®2 (a) y material fungible utilizado para la realización del INR en sangre capilar: b) tiras reactivas y c) lancetas.

Al producirse la coagulación sanguínea, el coagulómetro detecta los cambios en la impedancia de la muestra, calcula los resultados de TP e INR a partir de estos cambios en la impedancia y muestra el resultado en pantalla. El aparato está conectado a un ordenador que tiene instalado el programa de gestión de TAO-AVK, Sintromac® y el resultado del INR se vuelca directamente en la ficha del paciente y posteriormente en su historia clínica informatizada. Si en el momento de la medición del INR, el paciente presenta un INR mayor o igual que 5, se realiza una confirmación del resultado bien en sangre capilar o en sangre venosa.

La enfermera responsable de la UTA realiza el control de INR con el coagulómetro portátil y hace un interrogatorio dirigido al paciente sobre posibles efectos adversos del tratamiento anticoagulante, cambios en la medicación habitual, etc., sobre todo si el resultado de INR de ese día está fuera del rango terapéutico indicado para ese paciente. En el apartado “comentario del día” anota cualquier incidencia que pueda resultar útil para realizar un adecuado control del TAO-AVK. El facultativo responsable ve el resultado de INR del día en el programa Sintromac®, analiza los “comentarios del día”, realiza los cambios convenientes en la dosis semanal y genera una pauta de tratamiento que se imprime para entregársela al paciente. En la hoja de tratamiento está señalada la fecha y la hora del próximo control de INR.

Tabla 12: Criterios de inicio/seguimiento del TAO-AVK en AP y en AH.

CRITERIOS DE INICIO/SEGUIMIENTO DEL TAO-AVK EN ATENCIÓN PRIMARIA
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en tratamiento con AVK, con controles estables (dos controles consecutivos de INR dentro del rango terapéutico). • Pacientes con nueva indicación TAO, o previamente anticoagulados al alta hospitalaria, que presenten características definidas que favorezcan su seguimiento en Atención Primaria incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Informe médico donde figure la indicación del tratamiento anticoagulante y datos clínicos relevantes. • Pacientes que NO presenten situaciones asociadas a riesgo hemorrágico elevado: CI Creatinina < 30ml/min, hepatopatía severa, trombopenias < 100.000/μl plaquetas, antecedentes de complicaciones hemorrágicas o trombóticas graves. • Que el paciente acepte que su seguimiento se realice en AP y que el médico de familia asuma el control del tratamiento con AVK.
CRITERIOS DE INICIO/SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN HOSPITALARIA
A) TEMPORAL
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con contraindicaciones relativas al TAO-AVK (intervención quirúrgica reciente, alcoholismo activo, alteraciones mentales que no garanticen el cumplimiento terapéutico, epilepsia, pericarditis con derrame, traumatismo reciente mayor < 48-72h, insuficiencia renal severa, endocarditis infecciosa, gestación en el primer trimestre y en el último mes). • Pacientes con enfermedades subyacentes en los que se inicie el tratamiento con AVK hasta su estabilización. • Pacientes con tratamiento previo con AVK que han estado hospitalizados, por complicaciones hemorrágicas y/o trombóticas, hasta su estabilización. • Pacientes que estén temporalmente en situaciones especiales: cirugía mayor y embarazo. • Menores de 14 años. • Pacientes de alto riesgo tromboembólico que precisen de cirugía ambulatoria, exodoncias, endodoncias y exploraciones invasivas (endoscopias, biopsias...). • En exodoncias dentales, en general no es necesario derivar a excepción de casos concretos como pacientes que han sufrido complicaciones hemorrágicas o trombóticas previas, o que requieren márgenes terapéuticos altos. • En cirugía menor se valorará en cada caso la necesidad de suspender el TAO-AVK, y en caso de ser necesario se derivará. • Antes de una cirugía programada, el paciente seguirá el protocolo de <i>“manejo perioperatorio del tratamiento anticoagulante”</i>, que le será entregado en la consulta de Anestesia. En el caso de que el paciente salga del circuito establecido, se derivará un mínimo de cinco días antes a Atención Hospitalaria.
B) DEFINITIVA
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con control TAO-AVK inestable que realizan habitualmente seguimiento del tratamiento en AP. Se entiende como control inestable la dificultad para mantener el rango terapéutico en un paciente durante al menos tres o cuatro controles sucesivos de INR con rango por debajo de 1,5 o superior a 4 <u>sin causa clínica o terapéutica</u> que lo justifique (debido a factores como dieta, enfermedades intercurrentes, descompensación de la enfermedad de base, medicación...). • Pacientes en rango terapéutico que han presentado complicaciones trombóticas. • Pacientes resistentes al tratamiento con AVK y pacientes que precisen más de 8 mg/día de acenocumarol o 20 mg/día de warfarina. A criterio propio se puede iniciar la anticoagulación oral en estos pacientes desde AP. • Pacientes con alergias o efectos secundarios no hemorrágicos a los anticoagulantes, hasta encontrar el tratamiento anticoagulante adecuado. • Pacientes con alto riesgo hemorrágico, es decir con enfermedades subyacentes que se asocien a un mayor riesgo hemorrágico a pesar de mantenerse en rango de INR terapéutico: hepatopatía con trombopenia moderada, angiodisplasia de colon con rectorragias frecuentes, enfermedad de Von Willebrand leve, trombopenias moderadas de otra etiología.

Fuente: Adaptado del Protocolo de tratamiento anticoagulante oral del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
Abreviaturas: TAO-AVK: tratamiento anticoagulante oral con fármacos antagonistas de la vitamina K, AP: atención primaria.

Protocolo de colaboración entre atención hospitalaria y atención primaria

En el HU-FJD existe un protocolo de trabajo para atender a los pacientes anticoagulados con fármacos AVK, en colaboración con los centros de AP del área de influencia del hospital (tabla 12). Este protocolo incluye los criterios de atención de estos pacientes por AP y por AH, el manejo del tratamiento anticoagulante previo a situaciones especiales como procedimientos diagnósticos invasivos, cirugías, etc.

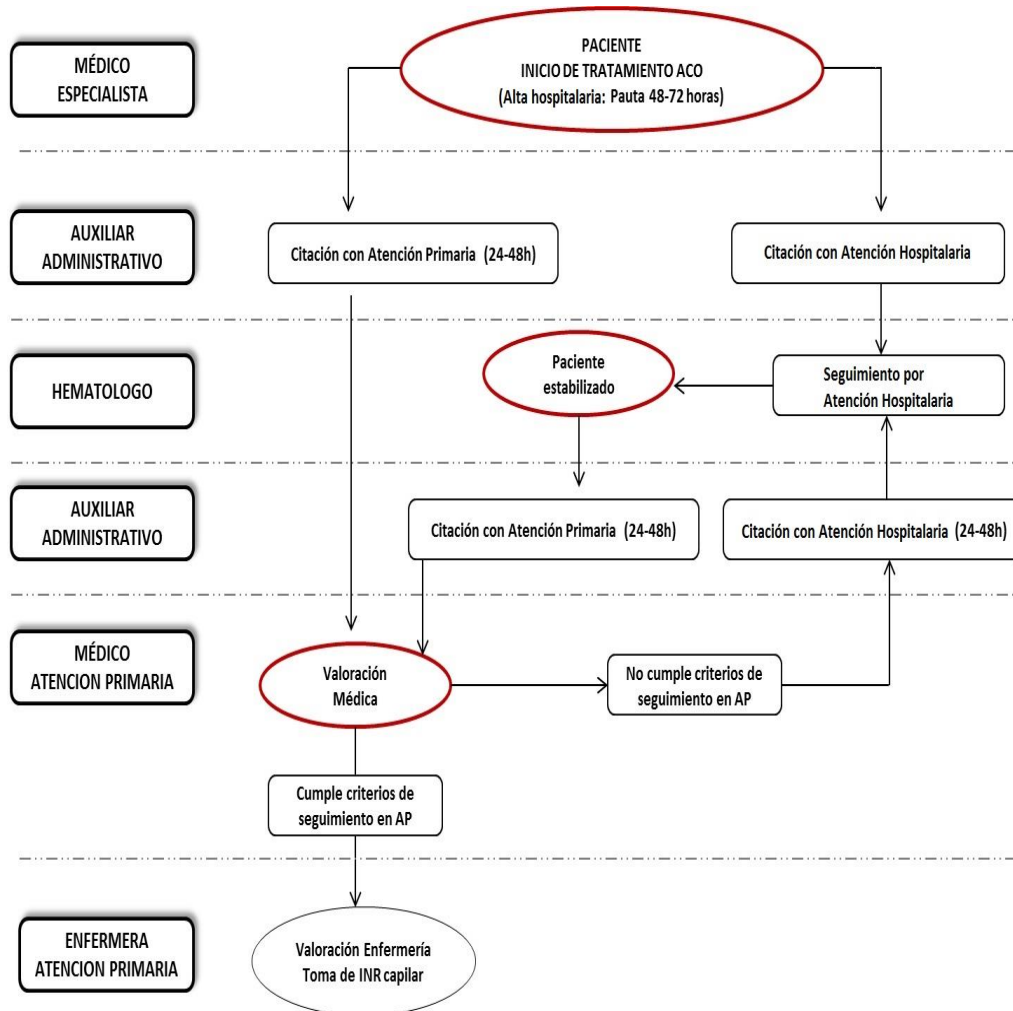


Figura 6: Circuito del paciente anticoagulado con AVK entre AP y AH. Fuente: Protocolo de seguimiento del tratamiento con fármacos antagonistas de la vitamina K en Atención Primaria, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Abreviaturas: AP: Atención primaria; ACO: anticoagulantes orales.

El circuito permite la derivación bidireccional de los pacientes: los pacientes con controles de INR estables se pueden derivar desde la UTA a AP, mientras que los pacientes que están en

seguimiento por AP se pueden derivar a la UTA hospitalaria en situaciones concretas que se exponen en la tabla 12.

En resumen cuando el paciente recibe el alta hospitalaria por una patología que requiere tratamiento anticoagulante con AVK, independientemente de la duración del mismo, se le deriva para seguimiento bien sea al centro de AP o a la UTA del HU-FJD en función del protocolo y circuitos establecidos (figura 6).

4. Herramientas informáticas empleadas para la selección del grupo de pacientes a estudio y para la evaluación de las variables a estudio

En el HU-FJD la historia clínica está en su totalidad informatizada desde 2006 (IMDH-INDRA). Por otro lado, para la gestión del TAO-AVK se utiliza el programa Sintromac® (Grifols, Barcelona).

Ambos programas tienen integración bidireccional parcial de forma que cuando a un paciente nuevo se le crea un registro en el programa Sintromac® tras introducir el número de historia clínica, los datos de filiación de los pacientes se importan desde el programa IMDH-INDRA. Por otro lado, los datos de las visitas de seguimiento de TAO-AVK generados en Sintromac® (valor de INR, dosis semanal, pauta de AVK, observaciones, etc.) se transfieren a la historia clínica del paciente. De esta forma los datos sobre la monitorización del TAO pueden ser consultados por otros especialistas. Otros datos no se pueden importar desde la historia clínica informática, y se tienen que introducir manualmente en Sintromac® utilizando un menú desplegable por campo a cumplimentar. Este es el caso del diagnóstico que motiva la indicación del TAO, así como otros datos clínicos relevantes (otras patologías, historia trombótica y/o hemorrágica previa, tratamientos adicionales, etc.).

En la realización de este trabajo, se utilizaron por tanto dos fuentes de datos para seleccionar el grupo de pacientes a estudio y recoger los valores de las variables planteadas.

4.1. Programa de gestión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Como fuente de datos para seleccionar el grupo de pacientes con prótesis mitrales se utilizó el programa de gestión del tratamiento anticoagulante Sintromac®.

Descripción de los datos obtenidos del programa Sintromac®

En una primera consulta de monitorización del TAO-AVK se registran en el programa los datos de filiación del paciente, el diagnóstico por el que se indica el TAO, el AVK utilizado, la medicación habitual adicional, el rango terapéutico indicado según la patología del paciente, y otros datos de interés para el seguimiento del TAO (comorbilidades, antecedentes trombóticos y/o hemorrágicos asociados al uso previo de anticoagulantes, función renal, etc.). Con estos datos se realiza la dosificación del TAO-AVK en pauta semanal y se programa una segunda visita. En las visitas sucesivas se van incorporando al programa los valores de INR correspondientes y las dosis de tratamiento indicadas en la pauta semanal.

The screenshot displays the Sintromac Web application interface. The main window shows a list of patients with columns for NP Historia, Apellidos, Nombre, Val., Result., Fármaco, Dosis, HP, Anti-Xa, Omdt., Eps., Centro, Próxima, Turno próx., C. Prxm., Muestra, Orden, Impr., and Procd. The list includes patients like SANCHEZ TOLO, ALBERTO, and others, with their respective INR values and treatment details.

Below the main list, there is a section for patient details, including a table for visits (Visitas anteriores, Gráficas, Visita del día, Demográficos) and a section for patient history (Historia) with fields for diagnosis, range, frequency, and other clinical data.

Figura 7: Programa de gestión del tratamiento anticoagulante Sintromac®. En la pantalla se observa la lista de pacientes del día, con sus correspondientes resultados de INR, el tipo de AVK utilizado para cada paciente, la dosis media semanal y la fecha del próximo control.

El programa tiene un apartado de “observaciones” en la ficha de cada paciente, donde el personal de enfermería y/o el facultativo responsable de la UTA, registran: a) las incidencias de cada visita (efectos adversos, cambios en el tratamiento habitual, próxima realización de prueba diagnóstica invasiva o cirugía, etc.); b) recomendaciones de tratamiento anticoagulante adicional, en el caso de que el paciente esté infradosificado (generalmente con HBPM).; y c) recomendación de administrar vitamina K si hay una sobredosificación de AVK (figura 7).

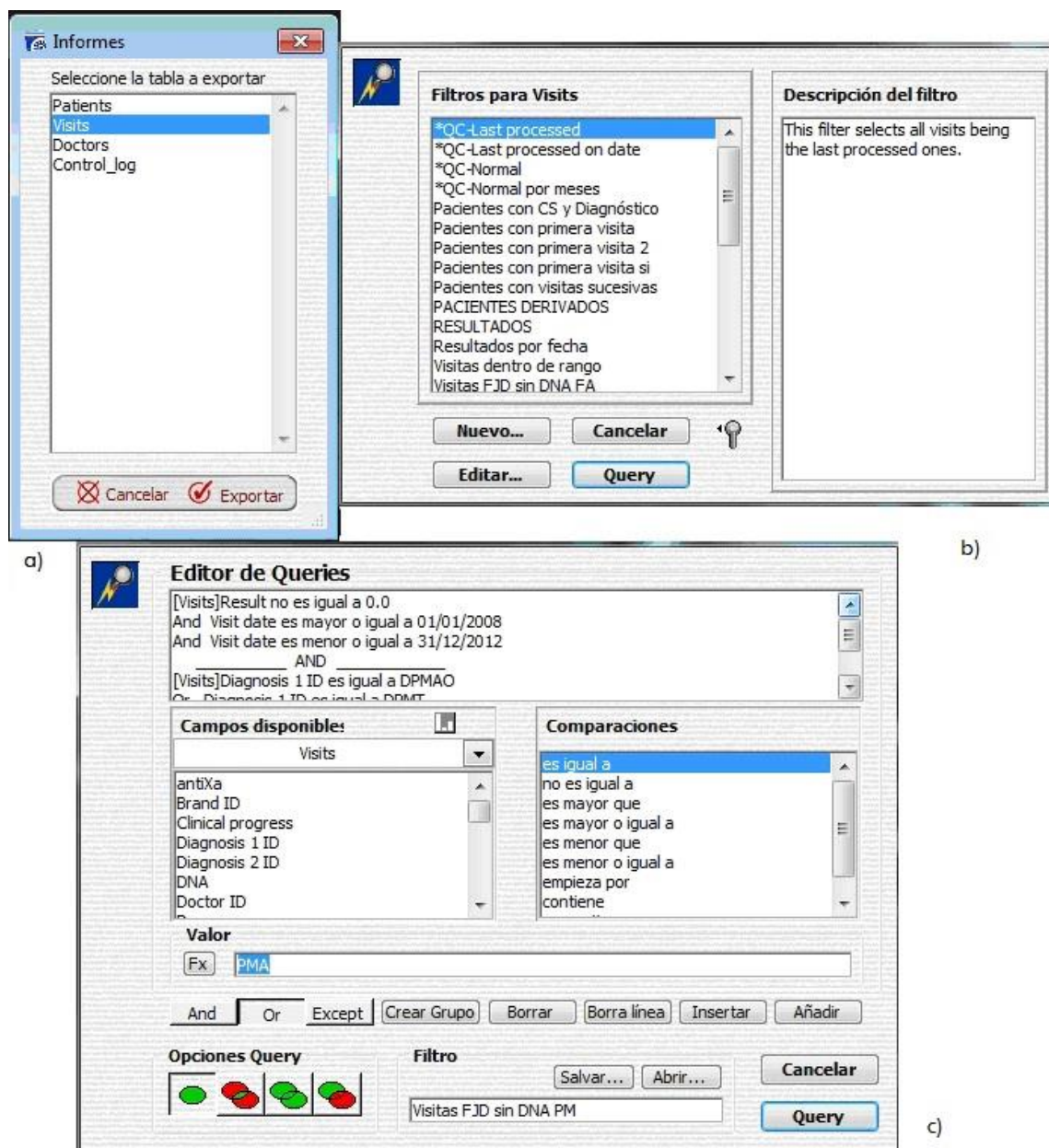


Figura 8: Búsqueda en la base de datos Sintromac®: a) Inicio de la búsqueda en la base de datos con el criterio “visitas”; b) se utiliza un filtro para seleccionar el tipo de visitas que nos interesa; c) en el editor de búsquedas se afinan los parámetros de la búsqueda seleccionando el diagnostico principal.

Explotación de los datos de Sintromac®

La selección de datos se realizó a través de una búsqueda en el módulo de estadística del programa Sintromac® según el diagnóstico principal de “prótesis mitral metálica”, siguiendo los pasos que se describen en la figura 8. La búsqueda se realizó en el intervalo de fechas mencionadas anteriormente.

A la vez, dentro de la búsqueda, se hizo una selección de algunas de las **variables codificadas en el programa Sintromac®**: número de historia clínica del paciente, fecha de nacimiento, sexo, diagnóstico, rango terapéutico recomendado, antagonista de la vitamina K utilizado y dosis terapéutica semanal, todas las visitas efectuadas por los pacientes en el intervalo de estudio con sus correspondientes valores de INR y dosis semanales de AVK, las incidencias de cada visita, y necesidad de administrar otros fármacos (HBPM, vitamina K, etc.) para revertir el efecto anticoagulante o para conseguir efecto anticoagulante, con sus dosis correspondientes (figura 9).

The screenshot displays the Sintromac® software interface. On the left, the 'Campos' (Fields) panel shows a list of variables for export, including Brand_ID, Incident_ID, Sample, visit_num, Shift, Pattern, Omitted_days, Today_comment, Expert, and DNA. The 'Exportar desde Tabla:' dropdown is set to 'Visits'. On the right, the 'Archivo' (File) panel shows the 'Registros' (Records) section with the 'Formato' (Format) set to 'Texto' (Text) and 'Archivo Windows' (Windows File) selected. The 'Exportar todos los registros' (Export all records) option is selected, and the count '3485 Registros a exportar' (3485 records to export) is displayed. Below these panels, a table of patient data is visible, with columns for Visit_date, Diagnosis, INR values, Result, Dose, and Today_comment. The table contains 17 rows of data, showing various patient visits and treatments.

Visit_date	Diagnosis...	0.5[Patients]...	0.5[Patients]...	17[Patients]...	0.5 Result	0.5 Dose	Today_comment
08/01/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38	2,8	11,67	
18/01/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	1,7	12,6	cateterismo el 4 de Febrero. Dar pauta. No tom
28/01/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	3,3	12,25	CATERISMO 4/2.
05/02/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38	1,9	12	Picadura de insecto.
11/02/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	2	12,25	Realizo pauta para cateterismo el 4 de Feb
15/02/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38	2,8	12	
04/01/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	2,1	12,25	
10/03/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38	4,6	11,67	TODO OK
12/03/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	2,2	20	Cirugia el 29/02 Sustitución vlvula mitral y a
24/03/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38	2,5	11,67	OLVIDE EL 12/3
24/03/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	3,3	17,5	
07/04/08	DPMAO	2,5	3,5	28/12/41	3,4	17,5	QX CATARATAS CON LA SER EL 9/4

Figura 9: Imagen de pantalla de Sintromac® donde aparece la búsqueda de las variables: fecha de visita, diagnóstico, rango terapéutico, fecha de nacimiento, resultado de INR de la visita, dosis terapéutica y comentario.

El resultado de esta búsqueda fue un fichero plano que interpretamos posteriormente a través de una hoja de cálculo, para así poder realizar el análisis de los datos (figura 10).

a)

Archivo	Edición	Formato	Ver	Ayuda
08/01/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38
18/01/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
28/01/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
05/02/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38
11/02/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
15/02/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38
04/01/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
10/03/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38
12/03/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
24/03/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38
24/03/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
07/04/08	DPMO	2,5	3,5	28/12/41
14/04/08	DPMT	2,5	3,5	05/03/38

b)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	08/01/2008	DPMT	2,5	3,5	05/03/1938	2,8	11,67		
2	18/01/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	1,7	12,6	cateterismo el 4 de Febrero. Dar	
3	28/01/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	3,3	12,25	CATETERISMO 4/2.	
4	05/02/2008	DPMT	2,5	3,5	05/03/1938	1,9	12	Picadura de insecto.	
5	11/02/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	2	12,25	Realizo pauta para cateterismo e	
6	15/02/2008	DPMT	2,5	3,5	05/03/1938	2,8	12		
7	04/01/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	2,1	12,25		
8	10/03/2008	DPMT	2,5	3,5	05/03/1938	4,6	11,67	TODO OK	
9	12/03/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	2,2	20	Cirugia el 29/02 Sustituci?n v3lva	
10	24/03/2008	DPMT	2,5	3,5	05/03/1938	2,5	11,67	OLVIDE EL 12/3	
11	24/03/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	3,3	17,5		
12	07/04/2008	DPMO	2,5	3,5	28/12/1941	3,4	17,5	QX CATARATAS CON LA SER E	

Figura 10: Resultados de la búsqueda en Sintromac®: a) en una fase inicial se obtiene como resultado de la búsqueda un fichero plano que contiene todos los datos; b) el resultado de la búsqueda se pasa a una hoja de cálculo para su posterior análisis.

En una primera etapa, tras consultar la base de datos de Sintromac®, se obtuvieron 241 pacientes con los criterios de búsqueda utilizados. Para depurar la base de datos, y poder excluir los registros erróneos se recurrió a la consulta del programa de historia clínica informatizada IMDH-INDRA. Las variables obtenidas de Sintromac® se analizaron posteriormente para realizar el cálculo de los costes (apartado 7. Análisis económico).

4.2. Programa de historia clínica informatizada

El programa de historia clínica informática se utilizó con una doble finalidad: a) depurar la base de datos extraída de Sintromac®; y b) analizar otras variables a estudio.

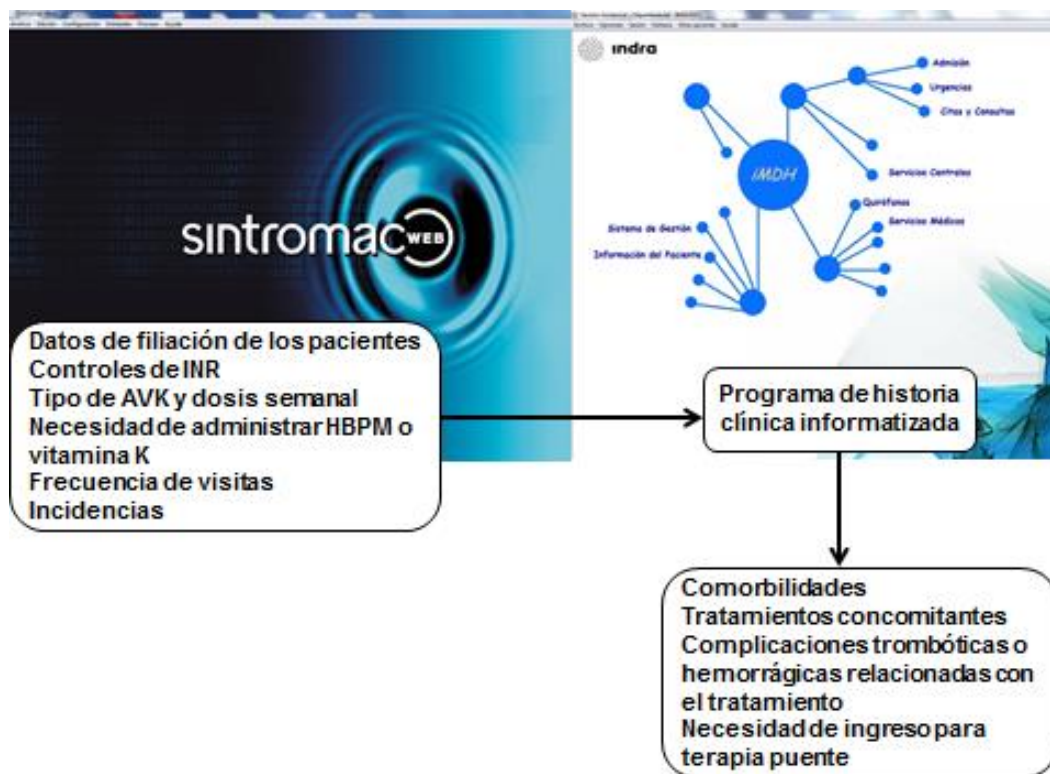


Figura 11: Datos recogidos de cada una de las fuentes de estudio: Sintromac® e IMDH-INDRA. Abreviaturas: AVK: Antagonista de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

4.2.1. Depurar la base de datos extraída de Sintromac®

Tras obtener una primera base de datos de Sintromac®, se eliminaron de la muestra los registros de pacientes que presentaban alguna de las siguientes incidencias: presencia de dos números de historia clínica, ausencia de número de historia, números de historia clínica que no correspondían a ningún paciente y diagnóstico erróneo.

Al realizar la primera revisión de la base de datos de Sintromac® se encontraron 181 pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral o de prótesis combinadas (mitral y aórtica, mitral y tricúspide).

Partiendo de los datos de filiación de los pacientes obtenidos a través de Sintromac® se recurrió a la historia clínica informatizada (IMDH-INDRA) para completar las variables a estudio.

4.2.2. Variables analizadas

Además de los datos obtenidos de la base de datos de Sintromac®, se analizaron otras variables consultando la historia clínica electrónica (figura 11). Las variables a estudio fueron:

- **Comorbilidades:** otras patologías concomitantes del paciente (pulmonares, digestivas etc.).
- **Factores de riesgo hemorrágico:** antecedentes de sangrado, uso de antiagregantes plaquetarios o AINES, antecedentes de coagulopatía, alteración de la función renal o hepática.
- **Factores de riesgo trombótico:** antecedentes personales de enfermedad tromboembólica (ETE), cáncer, historia personal de infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial (HTA), FA, insuficiencia cardíaca, dislipemia, tabaquismo y consumo de alcohol.
- **Características de las prótesis implantadas:** se analizó el modelo de la prótesis, la fecha de implantación y el riesgo trombótico. Este último parámetro se ha clasificado de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Europeas de Cardiología del 2012 según lo expuesto en la tabla 13 [15].

Tabla 13: Clasificación de las prótesis valvulares mitrales según el riesgo trombótico.

Riesgo trombótico	Tipos de prótesis
Alto riesgo	Tipo "jaula" o "bola", Braunwald-Cutter, Starr-Edwards, Lillehei-Kaster, Omniscience, Bjork-Shiley y otras prótesis bidisco.
Intermedio	Otras prótesis bivalva.
Bajo riesgo	Carbomedics, St Jude Medical, Medtronic Hall, On-X.

Fuente: "ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)" [15].

- **Ingresos o consultas a urgencias en relación con complicaciones del tratamiento con AVK:** se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se recogieron los datos sobre las complicaciones del tratamiento anticoagulante.
- **Ingresos para terapia puente para procedimientos invasivos:** se recogieron los procedimientos que habían motivado el ingreso y el tipo de terapia puente utilizado.

Protocolo de manejo del TAO-AVK en pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral previo a procedimientos invasivos

En nuestro hospital, en el caso de los pacientes portadores de prótesis mitral metálica, se está utilizando un protocolo de manejo del TAO-AVK realizado por el Servicio de Hematología de acuerdo con los especialistas de Cardiología, Cirugía y Anestesia ("Protocolo de seguimiento del tratamiento con fármacos antivitaminas K en Atención Primaria") y basado en las guías clínicas del 2012 (ACCP, ESC, etc.) [11, 15].

En el caso de los procedimientos más complejos y con mayor riesgo de sangrado se está utilizando un protocolo que implica el ingreso hospitalario del paciente los días previos al procedimiento para realización de terapia puente administrando heparina no fraccionada (HNF) (figura 12).

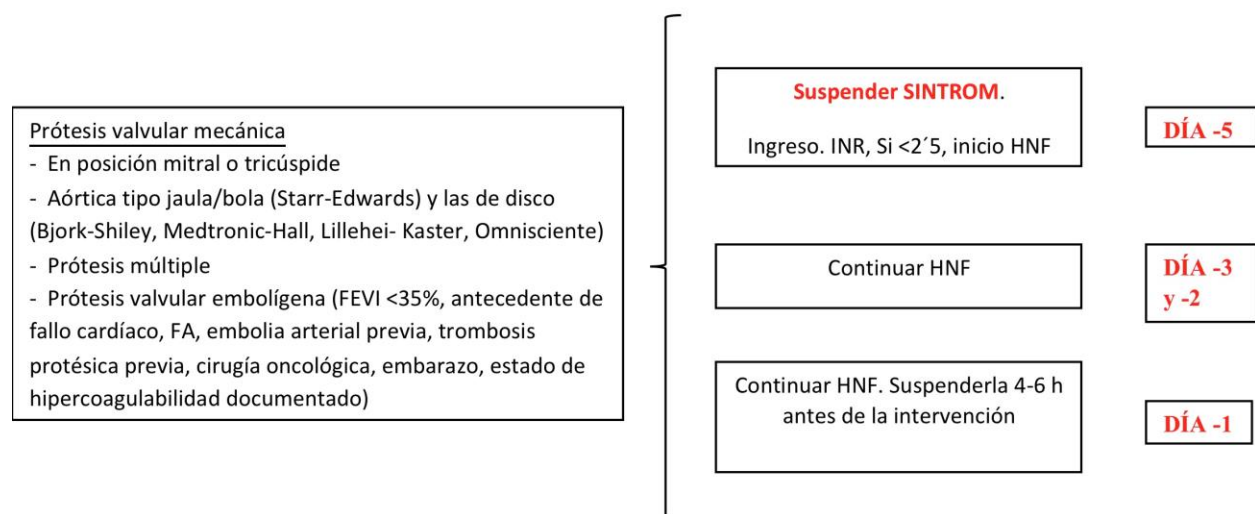


Figura 12: Algoritmo del manejo perioperatorio del TAO-AVK utilizado en el caso de los pacientes de muy alto riesgo trombótico. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; FA:fibrilación auricular; HNF: heparina no fraccionada. Fuente: Protocolo de manejo perioperatorio del tratamiento anticoagulante, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

5. Análisis de las variables a estudio enfocado a realizar estudio de costes

Los datos obtenidos de Sintromac® e IMDH-INDRA se tomaron como base para hacer el estudio de costes.

5.1. Visitas realizadas para monitorización del TAO

Se ha considerado como visita, a cada episodio de atención por parte del personal sanitario de la UTA a los pacientes que se incluyeron en el estudio. Las pruebas realizadas y la atención recibida se basan en la práctica clínica habitual en el Servicio de Hematología del HU-FJD.

Clasificación de las visitas

Las visitas se clasificaron en “primeras” o “sucesivas”, según fuera la primera vez que el paciente era visto en la UTA o no. Por otro lado, se clasificaron en “visitas con incidencia” o “visita simple” en función de que en las visitas de monitorización se generara o no algún comentario en el apartado de “comentario del día”. Para extraer estos datos se revisaron los tipos de incidencias reportados en la base de datos Sintromac ®.

5.2. Análisis del tiempo en rango terapéutico

Se ha definido como rango terapéutico los dos valores de INR (superior e inferior) recomendados por el médico responsable del seguimiento de la valvulopatía del paciente (cardiólogo o cirujano cardiovascular), entre los cuales se considera que este tiene menor riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Para analizar los resultados del INR se han agrupado las visitas realizadas atendiendo a los siguientes criterios:

5.2.1. Visitas fuera de rango terapéutico

Se han considerado como visitas fuera de rango terapéutico todas las visitas en las cuales el paciente tenía un resultado de INR menor o mayor que el que había sido recomendado por su médico:

- Pacientes con rango terapéutico recomendado entre 2,5-3,5: se han considerado visitas fuera de rango las visitas con resultados de $INR < 2,5$ e $INR > 3,5$.
- Pacientes con rango terapéutico recomendado entre 3-3,5: se han considerado visitas fuera de rango las visitas con resultados de $INR < 3$ e $INR > 3,5$.

- Pacientes con rango terapéutico recomendado entre 3-4: se han considerado visitas fuera de rango las visitas con resultados de $INR < 3$ e $INR > 4$.

5.2.2. Visitas en rango terapéutico

Se consideran visitas en rango las visitas con resultados comprendidos entre los valores presentados en el apartado anterior. Los datos sobre las visitas de monitorización del TAO-AVK con los valores de INR de cada una se utilizaron para calcular el tiempo en rango terapéutico (TRT). Los aspectos más complejos de abordar, por su amplia casuística, son los relacionados con la medición del tiempo durante el cual los pacientes se consideran como bien controlados (días con INR dentro del RT) y las variables a incluir en el cálculo de los costes. Por ello, se ha trabajado con los métodos e hipótesis, cuya relación se expone a continuación:

-La complejidad en el caso de los pacientes anticoagulados con fármacos AVK viene determinada por el hecho de que al tener una farmacocinética tan fácilmente alterada por otros factores, el valor del INR en una visita no se puede considerar como un dato aislado, sino que en los días que transcurren entre las visitas, lo más razonable es pensar que, el INR pasará por distintos valores, algunos de ellos dentro del RT y otros por debajo o por encima de ello. Para calcular los días en los que el paciente se encuentra bien anticoagulado o no, se ha construido una variable etiquetada como TRT, según el modelo descrito en la literatura por Rosendaal et al. en el 1993 [134]. El cálculo que se propone consiste en una estimación de los días en RT de cada paciente, a partir de los datos disponibles acerca de la fecha de cada visita y el valor del INR registrado en cada una de ellas. Para evitar errores se han realizado los siguientes ajustes: los pacientes con una sola visita se excluyen del cálculo; si entre dos visitas de un paciente pasan más de 56 días, no se presupone linealidad, por lo que este período se excluye del cálculo; si aparece registrado un dato de INR en los 5 días posteriores a una discontinuación conocida del tratamiento, ese dato se considera nulo o inexistente.

En el artículo de Rosendaal et al [134] se presentan 2 métodos para calcular el TRT, que se describen a continuación:

1. El más sencillo divide el tiempo entre 2 determinaciones de INR en 2, atribuyendo a la primera mitad el resultado de la primera determinación y a la otra mitad el resultado de la

segunda. De esta forma si en paciente tiene en un intervalo de tiempo de 2 semanas, en la primera determinación un INR de 3,4 y en la segunda de 4,7, a la primera semana se le atribuye el INR de 3,4 y a la segunda de 4,7.

2. El segundo divide el tiempo entre 2 determinaciones de INR en días y se utiliza como unidad 0,1. En este modelo, el INR aumenta o baja a lo largo del intervalo de fechas, de forma gradual.

En este estudio se calculó el tiempo en rango terapéutico aplicando el segundo método. Los pacientes se distribuyeron en 4 grupos:

- Grupo 1: pacientes con menos del 25% del tiempo en rango terapéutico.
- Grupo 2: pacientes que han estado entre el 25% y el 50% del tiempo en rango terapéutico.
- Grupo 3: pacientes que han estado entre el 50% y el 75% del tiempo en rango terapéutico.
- Grupo 4: pacientes que han estado más del 75% del tiempo en rango terapéutico.

5.3. Tratamiento anticoagulante con AVK y otros tratamientos relacionados con el mal control del TAO

Se han revisado los datos recogidos de Sintromac® sobre el tipo de AVK utilizado y la dosis media semanal en el grupo de estudio. Se recogieron también los datos sobre otros fármacos utilizados como la HBPM y la vitamina K. La dosis de HBPM empleada dependió de la trombogenicidad de la prótesis, del valor del INR, y de los antecedentes trombóticos del paciente.

5.4. Complicaciones registradas en relación con el tratamiento anticoagulante

Se han revisado en las historias clínicas de los pacientes todos los ingresos hospitalarios y las visitas realizadas al servicio de urgencias, relacionados directamente con el tratamiento anticoagulante con AVK.

5.4.1. Ingresos hospitalarios o atención en urgencias debido al desarrollo de efectos adversos asociados al tratamiento anticoagulante

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes de los 5 años de estudio, para evaluar el desarrollo de efectos adversos del tratamiento anticoagulante con AVK que motivaron tanto consultas al servicio de urgencias como ingresos hospitalarios. Para ello se revisaron los siguientes datos:

- Motivo de consulta/diagnóstico de ingreso.
- INR al ingreso.
- Cifra de hemoglobina al ingreso.
- Necesidad de hemoterapia y número de concentrados de hematíes recibidos.
- Número de días de ingreso.

5.4.2. Ingresos hospitalarios por otros motivos en relación con el manejo del tratamiento anticoagulante

Se recogieron también los datos sobre los ingresos por necesidad de administración de terapia puente con heparina en el caso de requerir procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas. Se revisaron los siguientes datos:

- Motivo que originó la instauración de terapia puente.
- Régimen de heparina utilizado.
- Días de ingreso previo a la realización de la terapia puente.
- Número de días de ingreso.

6. Valoración del riesgo hemorrágico mediante la escala RIETE modificada

Se calculó el riesgo hemorrágico aplicando la escala RIETE en todos aquellos pacientes que habían presentado algún tipo de hemorragia durante el periodo de estudio. La escala contempla 4 variables clínicas y 2 de laboratorio que puntúan tal como se expone en la tabla 14.

Tabla 14: Escala riesgo hemorrágico RIETE.

Variables	Puntuación
Sangrado previo reciente	2
Insuficiencia renal	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
TEP sintomático	1
Edad ≥ 75 años	1

Fuente: Adaptado de Ruiz-Giménez et al, 2008 [109]. TEP: tromboembolismo pulmonar

Por sangrado previo reciente se entiende sangrado en el mes previo al diagnóstico del evento trombótico. La insuficiencia renal se define como niveles de creatinina sérica $> 1,2$ mg/dl. La anemia se define como niveles de hemoglobina < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres. En la escala RIETE original se define TEP sintomático como clínica de embolia pulmonar al diagnóstico del evento trombótico. En el caso de los pacientes portadores de prótesis mitral metálica esta situación no se aplica. En el caso de estos pacientes se ha considerado cualquier evento trombótico en el mes previo a la implantación de la válvula.

Según la puntuación, el riesgo hemorrágico se estratifica en bajo: 0 puntos ($< 0,05\%$); intermedio: 1-4 puntos (2-3%) y alto: ≥ 4 puntos (6-8%).

En nuestro grupo de pacientes se ha definido como hemorragia leve cualquier episodio de sangrado que ha requerido atención médica y como hemorragia grave los episodios de sangrado que habían requerido la transfusión de más de 2 concentrados de hematíes.

7. Análisis económico

Para realizar el cálculo del coste sanitario directo que conlleva cada paciente, se consideraron cinco apartados: el coste del tratamiento anticoagulante, el coste del control de INR, el coste de la visita, el coste de la medicación concomitante y el coste de la hospitalización. A su vez, cada uno de estos subgrupos de costes requiere de una serie de aspectos a considerar, como se explicará a continuación. Se han valorado todos los costes en euros del 2010 al ser el año intermedio de los 5 años de estudio.

7.1. Coste del tratamiento con AVK y de la medicación concomitante

Se obtuvo de forma individualizada para cada paciente a partir de la dosis semanal y de la presentación prescrita. Los datos sobre la dosis semanal de fármacos antagonistas de la vitamina K pautaada a cada paciente y las presentaciones farmacológicas del AVK utilizado (tabla 15) se obtuvieron del programa Sintromac®. Los costes se obtuvieron del Vademécum del 2010.

Tabla 15: Costes antagonistas de la vitamina K según presentación (año 2010).

Tipo de AVK - presentación	PVL caja (€)	PVL unidad (€)
Sintrom UNO (1mg), 60 comp	1,64	0,027
Sintrom (4 mg), 20 comp	2,33	0,116
Warfarina (1mg), 40 comp	1,58	0,039
Warfarina (5 mg), 40 comp	3,59	0,089
Warfarina (10 mg), 40 comp	5,74	0,143

Abreviaturas: comp: comprimidos; mg: miligramos.

Este grupo de costes contempla la necesidad de administrar medicación adicional de forma ambulatoria, como heparinas y vitamina K, directamente relacionada con el tratamiento con AVK: heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con sus distintas presentaciones (enoxaparina 40 mg, enoxaparina 60 mg, enoxaparina 80 mg), y vitamina K ampolla 2,5 mg, vitamina K ampolla 10 mg (Tabla 16). En nuestro centro se ha indicado mayoritariamente enoxaparina.

Tabla 16: Costes Heparina de bajo peso molecular (HBPM) y vitamina K según presentación.

Tipo de HBPM - presentación	PVL caja (€)	PVL unidad (€)
Enoxaparina 40 mg (4000 UI) 10 jeringas precargadas 0,4 ml	32,77	3,277
Enoxaparina 60 mg (6000 UI) 10 jeringas precargadas 0,6 ml	50,54	5,054
Enoxaparina 80 mg (8000 UI) 10 jeringas precargadas 0,8 ml	61,79	6,179
Vitamina K - presentación		
Konakion (10mg/ ml) 5 ampollas 1 ml	2,93	0,478

Abreviaturas: HBPM: heparina de bajo peso molecular; PVL: precio venta libre; mg: miligramos; ml: mililitros.

Los precios de los fármacos utilizados por los sujetos del estudio (AVK + HBPM o vitamina K) se obtuvieron de la base oficial de datos de medicamentos, Vademécum (tablas 15 y 16).

De esta manera, el coste anual por paciente del tratamiento, resulta el producto de la siguiente fórmula matemática:

Ecuación 1: Fórmula empleada para el cálculo del coste anual por paciente.

$$CAP = \frac{1}{365} (DD \cdot P \cdot DT)$$

CAP: coste anual por paciente; DD: dosis diaria mg/día; P: precio del mg; DT: días en tratamiento.

El coste del tratamiento con heparina no fraccionada se incluye en el coste del ingreso para terapia puente. Tampoco se incluye el coste de la HBPM que se ha utilizado si el paciente estaba ingresado ya que se computa como coste según el GRD (Grupos relacionados con el diagnóstico) del ingreso.

7.2. Coste de la determinación de INR

En nuestro centro, el control de INR se realiza utilizando un coagulómetro portátil de la marca Alere INRatio®2 de la casa comercial Alere (EEUU). Los materiales sanitarios que se consideraron necesarios para esta determinación son: una tira reactiva, una pipeta y una lanceta. El coste de la determinación se ha calculado utilizando datos de contabilidad analítica del HUFJD. El resultado fue de 2,73€/ determinación.

7.3. Coste de las visitas

Para el coste de la visita hospitalaria se plantearon dos hipótesis: una es la que calcula el coste de la visita como la suma de los costes totales del Servicio de Hematología de la Fundación Jiménez Díaz (material informático, de limpieza, luz, agua, etc.) y los costes del personal sanitario que interviene en la visita de monitorización de TAO-AVK (médico/a, enfermero/a y auxiliar de enfermería). La otra hipótesis consistiría en valorar las visitas, primeras y sucesivas, según la tarifa de facturación utilizada en la Comunidad de Madrid a lo largo de 2010. En el primer caso, para obtener el coste que habría que imputar exclusivamente a los pacientes con TAO-AVK, se ha calculado el porcentaje que representa dicho grupo de pacientes sobre el total de pacientes que ha recibido el hospital durante los años del estudio. Dicho porcentaje, aplicado al coste total del Servicio de Hematología del hospital en concepto de limpieza, luz, etc. y recursos humanos, permite obtener el valor de 17,41€/visita. Para facilitar la lectura de los resultados obtenidos, se han construido tres modelos de costes en función de las dos hipótesis anteriormente indicadas:

•**Modelo 1:** Toma como referencia la tarifa de facturación de la Comunidad de Madrid para imputar el coste tanto en primera visita como en segunda y sucesivas. Primera visita a 124€, segunda y sucesivas a 74€.

•**Modelo 2:** Imputar primera visita a 124 €, visita con incidencia a 74€ y resto de visitas a 17,41€/visita.

•**Modelo 3:** Imputar todas las visitas a 17,41€/visita.

Todos los costes se expresan en euros corrientes del año 2010.

En el coste de las visitas de monitorización del TAO-AVK no se han incluido los gastos relacionados con el desplazamiento del paciente a la UTA del HU-FJD, ni el gasto generado por las pérdidas laborales (horas de trabajo, etc.).

7.4. Coste de las complicaciones registradas en relación con el tratamiento anticoagulante

Se han revisado las visitas al Servicio de Urgencias, los ingresos hospitalarios por eventos trombóticos o hemorragias y los ingresos para terapia puente, realizados por los pacientes durante el periodo de seguimiento.

No se han analizado ni se han incluido en el cálculo de costes los ingresos por otros motivos no relacionados con el tratamiento con AVK. En el caso de que durante un ingreso por una complicación del TAO-AVK el paciente presentara otros procesos intercurrentes o reagudización de patologías previas, estos no se han incluido a la hora de calcular el coste según los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) para dicho ingreso.

Los costes que se imputaron para los ingresos hospitalarios se basan en la lista de GRDs publicados por el Ministerio de Sanidad para la Comunidad de Madrid del año 2010.

Los GRD son una herramienta de gestión normalizadora, en la que a través de un programa informático, en el que se han introducido los datos de los pacientes dados de alta hospitalaria –el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)-, se puede clasificar a los pacientes en grupos clínicamente similares y con consumo de recursos sanitarios parecido.

EL CMBD es una base de datos de obligado cumplimiento que las direcciones de todos los centros hospitalarios deben enviar a la Conserjería de Sanidad de su Comunidad Autónoma y al Ministerio de Sanidad y Consumo con cierta periodicidad, y que contiene los datos de cada episodio hospitalario. En el CMBD español, para la codificación de los diagnósticos y procedimientos se usa la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión Modificación Clínica – 5ª ed. (CIE 9-MC). Se trata de una clasificación de enfermedades y procedimientos utilizada en la codificación de información clínica derivada de la asistencia sanitaria, principalmente en el entorno de hospitales y centros de atención médica especializada. Para cada episodio se incluyen un diagnóstico principal y hasta 13 diagnósticos secundarios más 19 códigos de procedimiento.

Los GRD son un sistema que clasifica a los pacientes hospitalarios en grupos homogéneos en cuanto al consumo de recursos, y sirven para conocer la casuística de un hospital siendo muy útiles en la gestión y financiación de hospitales.

En este estudio se han utilizado los datos de las codificaciones por GRDs realizadas por el Departamento de Codificación del HU-FJD, codificando solo el diagnóstico de la complicación hemorrágica o trombótica directamente relacionada con el TAO-AVK. En el caso de los ingresos para terapia puente se ha codificado según la prueba/intervención que había motivado la necesidad de ingreso. Se ha utilizado la versión 2010 de codificación GRDs, AP-GRD 25 de la página oficial del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Con respecto a las presentaciones al servicio de urgencias, se ha facturado un precio único que para el HU-FJD es de 281€ por visita a urgencias, independientemente del diagnóstico o de las pruebas realizadas al paciente.

8. Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las variables discretas dónde se calculó la frecuencia y el porcentaje de ocurrencia de cada categoría. La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante la distribución de frecuencias. Para las variables cuantitativas se calcularon los estadísticos descriptivos.

Se utilizaron métodos de contabilidad analítica para calcular los costes del tratamiento, de los controles de INR, de las visitas de monitorización, de los ingresos y los costes totales.

Para el cálculo del tiempo en rango terapéutico se utilizó el método descrito en la literatura por Rosendaal et al. y previamente explicado en el apartado 5.2.2. “ Análisis del tiempo en rango terapéutico” [134].

Las comparaciones de las variables cuantitativas se han llevado a cabo mediante la prueba ANOVA.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS edición 19 (IBM SPSS Statistics 19.0).

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. Pacientes

La población de estudio incluyó a 181 sujetos con los siguientes diagnósticos principales: PM (prótesis mitral) 108 pacientes, PMA (prótesis mitro-aórtica) 69 pacientes y PMT (prótesis mitral y tricúspide) 4 pacientes.

Sobre este grupo, para realizar los objetivos planteados, se aplicó el criterio de permanencia en el seguimiento del tratamiento anticoagulante por nuestra UTA de 5 meses y un día, resultando un grupo final de estudio de 151 pacientes (figura 13). Este criterio se aplicó sobre las visitas que se habían seleccionado inicialmente en el programa Sintromac®.

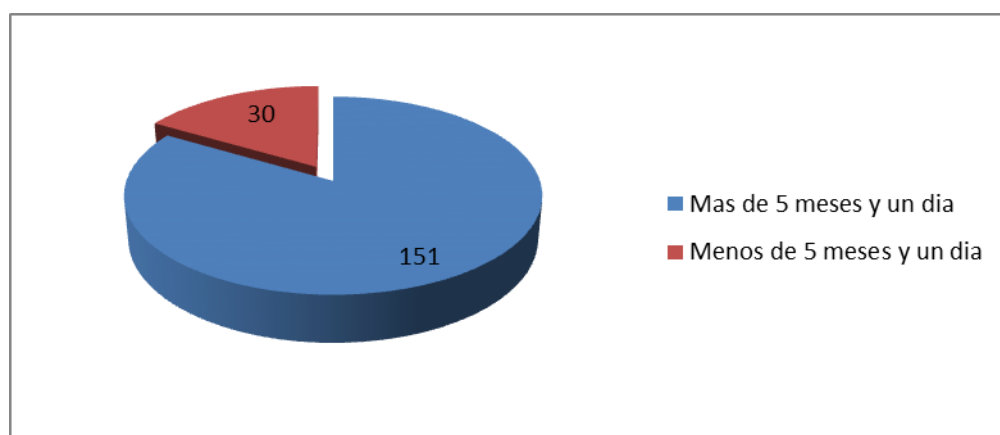


Figura 13: Distribución de pacientes según el tiempo de seguimiento en la Unidad de Terapia Antitrombótica.

1.1. Pacientes analizados

La edad media en el grupo analizado de 151 pacientes fue de 66,62 años (DE: 10,28), y el 77,5% eran mujeres. Los pacientes tenían una mediana de permanencia en el estudio de 39,7 meses y una media de 36 meses (DE: 17,42).

1.2 Pacientes excluidos del análisis según criterio de permanencia temporal

Tras aplicar el criterio de permanencia de 5 meses y un día en seguimiento del TAO-AVK en nuestra UTA, 30 pacientes fueron excluidos del estudio. Se revisaron las historias clínicas de

estos 30 pacientes en búsqueda de las causas que motivaron el que tuvieran un seguimiento inferior a 5 meses y un día. Las causas se exponen a continuación:

-Seis pacientes habían fallecido por causas no relacionadas directamente con el TAO (1 por progresión de un linfoma, 1 por neumonía por bronco-aspiración y 4 por insuficiencia cardiaca).

-Siete habían sido remitidos a sus centros de salud para seguimiento del TAO-AVK. Todos estos pacientes habían acudido a la UTA remitidos desde AP por requerir procedimientos invasivos que precisaban ajustes del tratamiento anticoagulante con AVK.

-Tres pacientes permanecían en seguimiento hospitalario pero hasta la fecha de cierre del estudio no habían cumplido los 5 meses más un día de seguimiento para poder ser incluidos.

-En el resto de 14 pacientes se perdió el seguimiento, tanto de la UTA como de otros servicios hospitalarios. De estos pacientes, 5 eran menores de 60 años, 3 tenían una edad comprendida entre 61-70 años, 4 entre 71 y 80 años y 2 pacientes tenían más de 80 años.

2. Variables analizadas y comorbilidades

Se analizaron distintas enfermedades asociadas a un aumento del riesgo trombótico o hemorrágico presentes en los pacientes. Los resultados se presentan a continuación.

2.1. Factores de riesgo trombótico

Se analizó la presencia de factores de riesgo trombótico entre los sujetos de estudio. Los resultados se recogen en la tabla 17.

Tabla 17: Presencia de factores de riesgo trombótico en el grupo de estudio.

Factor de riesgo trombótico	Nº pacientes (%)
HTA	90 (59,60%)
Dislipemia	78 (51,65%)
Diabetes	31 (20,53%)
Tabaquismo	9 (5,96%)
FA	127 (84,10%)
Insuficiencia cardiaca	39 (25,82%)
Ictus/AIT	20 (13,24%)
IAM	5 (3,31%)

Abreviaturas: AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio.

2.2. Factores de riesgo hemorrágico

Se recogieron los factores de riesgo que podrían aumentar el riesgo de sangrado entre los pacientes en tratamiento con AVK. Catorce pacientes (9,26%) estaban recibiendo tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios, 11 pacientes (7,28%) con AAS y con otros fármacos plaquetarios 3 pacientes (1,98%). Ninguno presentaba coagulopatía de base (alteración en el perfil de coagulación previo al inicio de TAO-AVK) o cifras de plaquetas inferior a 100.000/ μ l.

2.3. Otras comorbilidades

Con respecto a otras comorbilidades, 36 pacientes tenían enfermedades pulmonares, 15 (9,93%) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y 11 (7,28%) asma.

Tenían alteración de la función hepática (aumento de 2-3 veces de las enzimas hepáticas) 16 de los pacientes (9,93%) y alteración de la función renal (niveles de creatinina sérica $> 1,2$ mg/dl) 27 pacientes (17,88 %).

3. Características de la prótesis valvular implantada

Se recogieron las patologías valvulares que habían requerido la implantación de una prótesis metálica en posición mitral en el grupo de pacientes a estudio y se observó que en 17 pacientes (11,25%) el diagnóstico había sido de insuficiencia valvular y en el resto de estenosis mitral (88,75%). Por otro lado se analizó el tipo y la trombogenicidad de la prótesis, la antigüedad y el rango de INR terapéutico recomendado en cada caso.

3.1. Tipo y trombogenicidad de la prótesis

Los tipos de prótesis según el lugar de implantación fueron: PM en 90 pacientes (59,6%), prótesis combinadas en 61 pacientes (40,39%), mitro-aórticas (PMAo) en 58 y mitro-tricúspides (PMT) en 3 (figura 14).

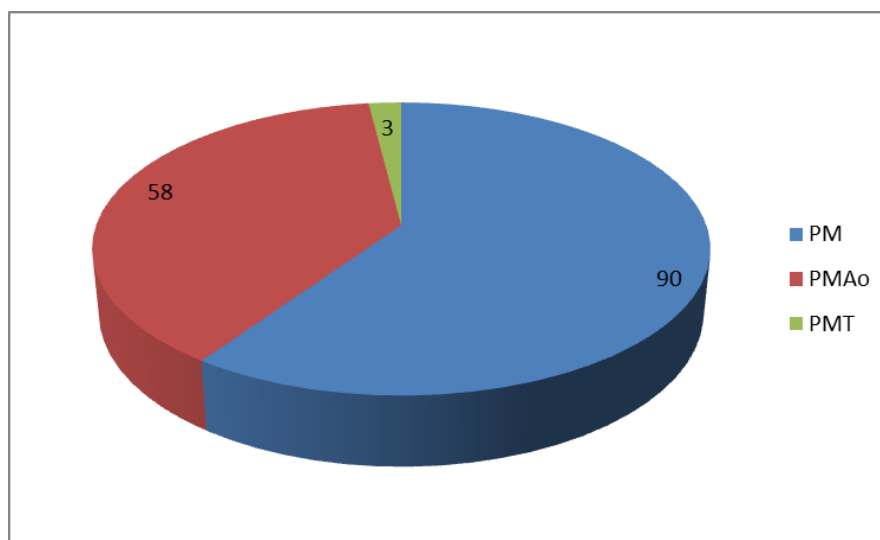


Figura 14: Distribución de los pacientes según el tipo de prótesis implantada.
Abreviaturas: PM: prótesis mitral; PMAo: Prótesis mitro-aórtica; PMT: Prótesis mitro-tricúspide.

Las prótesis valvulares combinadas (PMAo y PMT) se clasificaron como de riesgo trombótico intermedio o alto según el diseño, mientras que el resto de las prótesis se agruparon según las indicaciones de la “Guía de la Sociedad Europea de Cardiología” del 2012 tal y como se ha descrito en el capítulo de Material y Métodos [15]. Tras revisar los modelos de prótesis de este grupo de pacientes y agruparlos por su trombogenicidad se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 18. Al realizar la agrupación de las prótesis por el riesgo trombótico asociado a cada modelo resultó que 20 prótesis eran de riesgo bajo, 80 de riesgo intermedio y 51 de riesgo alto (tabla 18).

Tabla 18: Modelos y riesgo trombótico de las prótesis implantadas.

	Prótesis mitral (n=90)		Prótesis mitro-aórtica (n=58)		Prótesis mitro-tricúspide (n=3)	
Modelo de prótesis	Nº de pacientes	Riesgo trombótico	Nº de pacientes	Riesgo trombótico	Nº de pacientes	Riesgo trombótico
ATS	59	intermedio	35	alto	1	alto
Medtronic Hall	1	bajo	7	intermedio		
St. Jude Medical	16	bajo	10	intermedio	2	intermedio
Bjork-Shiley	5	alto	1	alto		
Sorin Bicarbon	2	alto	3	alto		
Omnicarbon	4	alto	0	alto		
Carbomedics	3	bajo	2	intermedio		

3.2. Antigüedad de la prótesis

Se calculó el tiempo desde la implantación hasta el inicio del estudio y se encontró que: 7 pacientes llevaban menos de 1 año desde el recambio valvular, 36 entre 1 y 5 años, y 86 pacientes más de 5 años (27 entre de 5 y 10 años, y 59 más de 10 años). Los 22 pacientes restantes se incorporaron al grupo a lo largo de los 5 años de estudio: 5 tras implantación valvular en 2008, 6 en 2009, 8 en 2010 y 3 en 2011.

Durante los 5 años del estudio se registraron 4 intervenciones de recambio de la prótesis mitral previamente implantada por los siguientes motivos: en 2 pacientes por sospecha de trombosis de la prótesis (ambos en 2010) y en otros 2 por mal funcionamiento de la misma (un paciente en el 2010 y el otro en el 2011). En todos los casos habían pasado más de 5 años desde el primer recambio valvular.

3.3. Rango de INR terapéutico

El médico responsable del paciente (cardiólogo o cirujano cardiovascular, generalmente) le había asignado a cada paciente un rango de INR terapéutico bien sea por el modelo de prótesis o por las complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas relacionadas con el TAO-AVK. Según este rango los pacientes se dividieron en 3 grupos, que se representan en la tabla 19.

Tabla 19: Clasificación de los pacientes según el rango de INR terapéutico recomendado.

Rango terapéutico de INR	Nº de pacientes (%)
2,5-3,5	102 (67,54%)
3-3,5	34 (22,51%)
3-4	15 (9,93%)

4. Resultado del análisis de las variables a estudio enfocado a realizar el estudio de costes

Los resultados obtenidos se agruparon en los siguientes bloques:

- Análisis de las visitas realizadas por los pacientes.
- Análisis del tiempo en rango terapéutico de las visitas de monitorización del TAO-AVK.

- Análisis del tratamiento con AVK y de otros tratamientos relacionados con el mal control de dicho tratamiento.
- Análisis de las complicaciones registradas en relación con el tratamiento anticoagulante.

4.1. Análisis de las visitas realizadas

4.1.1. Número total de visitas realizadas para la monitorización del TAO

El número total de visitas realizadas por los pacientes durante el período de seguimiento fue de 10.747, con una media de visitas totales por paciente de 71,17 durante los 5 años de estudio (DE: 37,75).

Se registraron 76 pacientes nuevos durante el periodo de seguimiento: 29 fueron remitidos desde AP por no conseguir mantener un buen control del tratamiento anticoagulante, y 11 pacientes al alta hospitalaria tras la colocación reciente de una prótesis mitral. Otros 11 pacientes, a los que se les había colocado una prótesis mitral en el periodo de estudio, fueron derivados inicialmente a AP tras el alta hospitalaria, pero siguiendo el circuito de manejo de pacientes anticoagulados entre AP y AH de nuestra área, fueron remitidos para seguimiento en AH. En el resto de los casos los principales motivos que habían llevado a la derivación de los pacientes a nuestra unidad fueron: alta hospitalaria por complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante en 15 pacientes, cambio de domicilio en 10 pacientes y derivación desde AP para manejo del tratamiento anticoagulante previo a la realización de un procedimiento diagnóstico invasivo o quirúrgico en otros 11 pacientes. Posteriormente estos 36 pacientes continuaron en seguimiento hospitalario en nuestra UTA. El resto de los pacientes (75 pacientes) estaban ya en seguimiento en la UTA en el momento del inicio del estudio (figura 15).

Por lo tanto durante el periodo de estudio se registraron 76 primeras visitas de monitorización TAO-AVK de pacientes con prótesis mitral siendo el resto (10.671 visitas) visitas sucesivas.

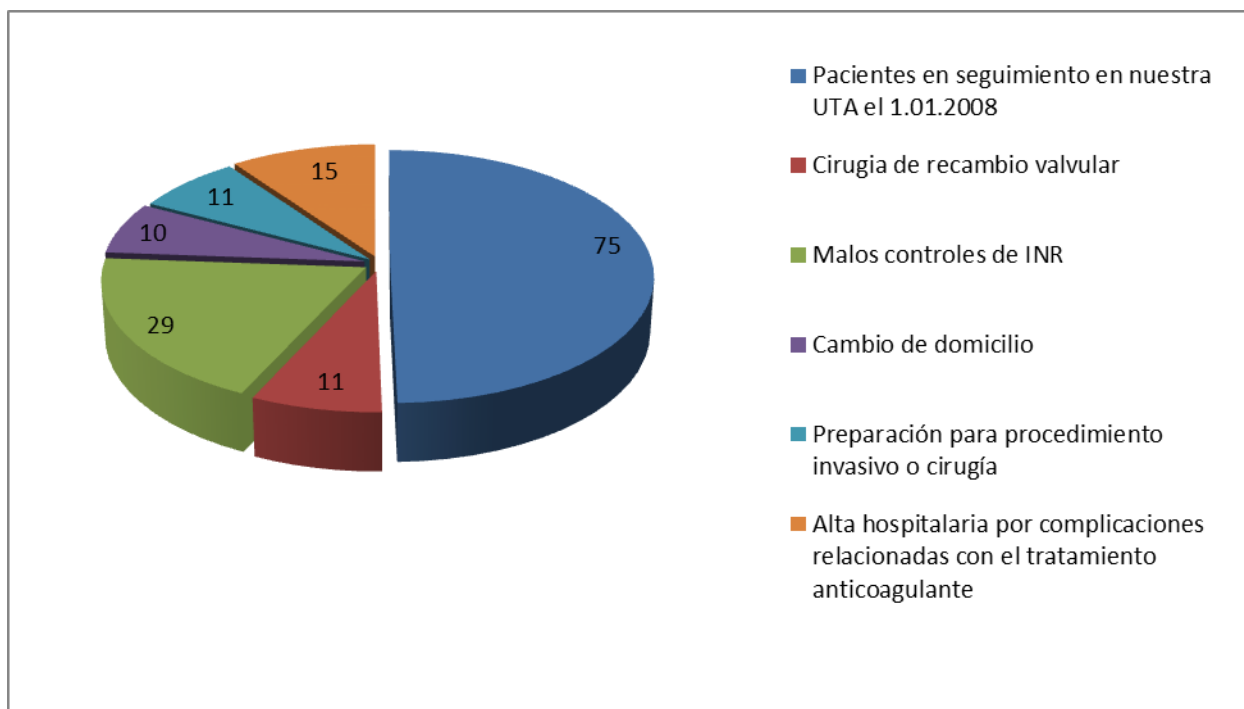


Figura 15: Procedencia de los pacientes portadores de PM en seguimiento por nuestra Unidad de Terapia Antitrombótica en los años a estudio.

4.1.2. Análisis de las visitas según su frecuencia

Se agruparon por rangos el número de visitas realizadas por los pacientes. Se observó que un porcentaje importante de pacientes habían realizado un número elevado de visitas de monitorización. Así más de la mitad del grupo tenía más de 80 visitas realizadas en el periodo de estudio y solo un porcentaje muy pequeño de pacientes habían realizado menos de 20 visitas (tabla 20).

Tabla 20: Agrupación de los pacientes según el número de visitas de monitorización del TAO.

Visitas de monitorización	Número de pacientes	Porcentaje (%)
≤ 20	14	9,3
21 - 40	32	21,2
41 - 60	14	9,3
61 - 80	15	9,9
81 - 100	34	22,5
101 - 120	34	22,5
≥121	8	5,3
Total	151	100,0

4.1.3. Análisis de las visitas por grupos de edad

Para ver posibles variaciones en el número medio de visitas por grupos de edad se dividieron los pacientes de la siguiente manera: edad menor o igual a 60 años (42 pacientes), edad entre 61-70 (48 pacientes), entre 71-80 (51 pacientes) y mayores de 80 años (10 pacientes). Se analizaron las visitas y se calculó la media de visitas por cada grupo de edad (tabla 21; figura 16).

Tabla 21: Número total y media de visitas realizadas por grupo de edad.

Edad (nº de pacientes)	Nº total de visitas	Media de visitas por 5 años (p=0,506)
≤60 (42)	2.828	67,33±34,91
61-70 (48)	3.515	73,23±37,06
71-80 (51)	3.824	74,98±40,34
> 80 (10)	580	58,00±34,36
Total (151)	10.747	71,17±37,75

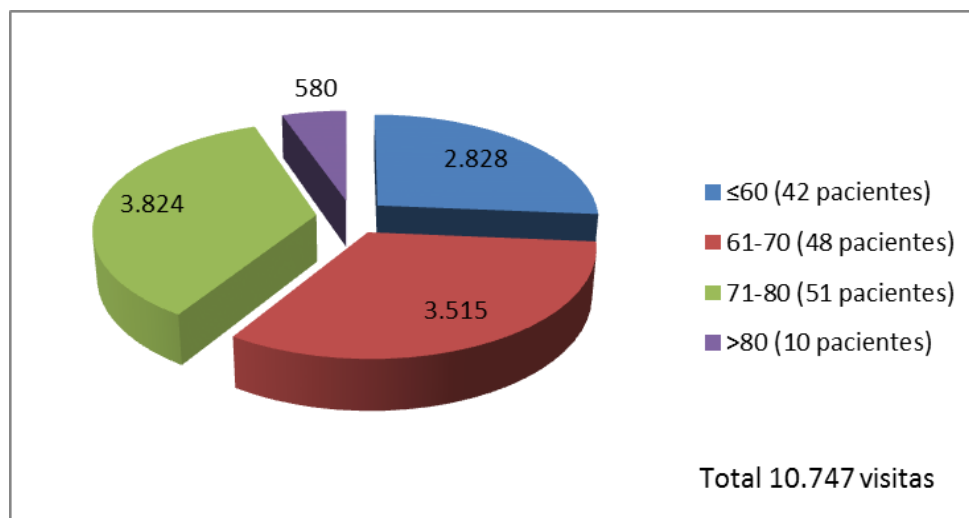


Figura 16: Distribución del número de visitas de monitorización de TAO-AVK según la edad de los pacientes.

4.1.4. Visitas simples y visitas con incidencia

Se revisaron en la base de datos Sintromac® las 10.747 visitas realizadas por los pacientes a lo largo de los 5 años de seguimiento. Durante este periodo de tiempo se registraron 3.434 visitas con incidencia (31,95%), siendo el resto de ellas visitas simples.

Se ha realizado un análisis de las visitas con incidencia según los grupos de edad de los pacientes. Se puede observar que los pacientes más jóvenes han generado más visitas con incidencia y que a medida que avanza la edad de los pacientes se registran más visitas simples (figura 17).

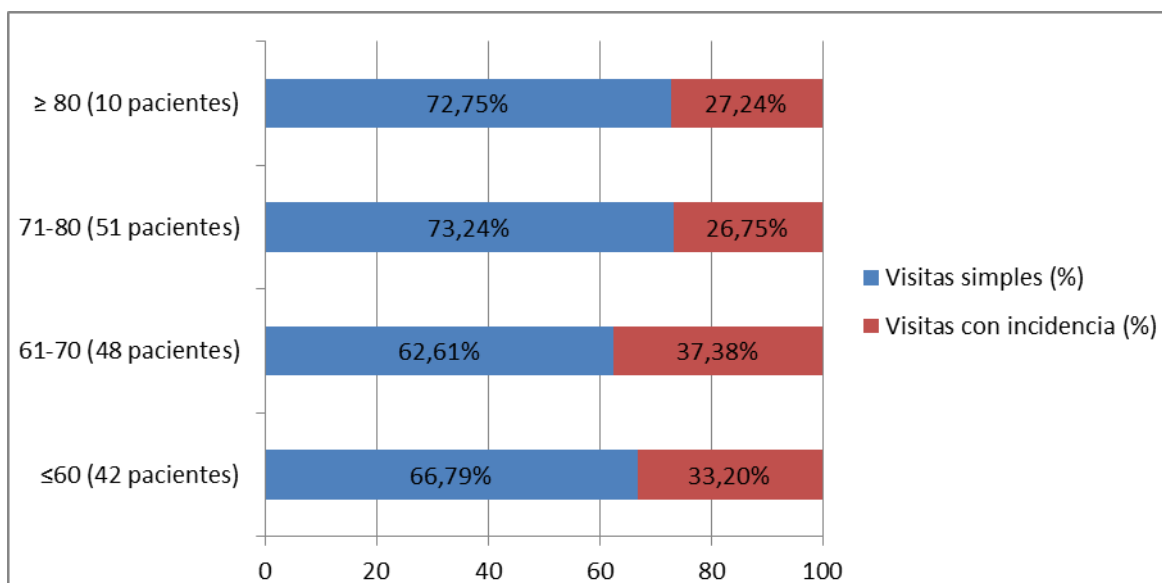


Figura 17: Distribución porcentual de las visitas simples y con incidencia según los grupos de edad.

4.2. Análisis del tiempo en rango terapéutico

Para analizar los resultados de INR se han agrupado las visitas realizadas a la UTA atendiendo a los rangos terapéuticos previamente mencionados en la tabla 22. Se ha calculado la media y la desviación estándar por grupos de RT (tabla 22).

Tabla 22: Media y total de visitas por grupos de RT.

Rango terapéutico (RT)	Media \pm DE (p=0,004)	Total visitas
2,5-3,5 (n=102)	67,76 \pm 37,66	6.912
3-3,5 (n=34)	92,04 \pm 33,85	2.843
3-4 (n=15)	66,13 \pm 40,65	992
Total (n=151)	71,17 \pm 37,75	10.747

Abreviaturas: RT: rango terapéutico.

4.2.1. Visitas fuera de rango terapéutico

Se han considerado como visitas fuera de rango terapéutico todas las visitas en las cuales el paciente tenía un resultado de INR menor o mayor que el que había sido recomendado por su médico.

Tabla 23: Rangos terapéuticos recomendados y visitas con valores fuera del rango terapéutico.

INR rango terapéutico (RT)	Criterios de visita fuera de rango terapéutico
2,5-3,5	INR<2,5 o INR>3,5
3-3,5	INR< 3 o INR>3,5
3-4	INR< 3 o INR>4

Abreviaturas: RT: rango terapéutico.

Como visitas en rango terapéutico se consideraron aquellas con resultados de INR comprendidos entre los valores presentados en la tabla 23. Se han analizado los valores de INR de cada visita para calcular el número de registros de INR por debajo y por encima del RT (tabla 23). Se observó que solo 4.317 visitas (40,16%) de las registradas eran “visitas en rango terapéutico”. Las 6.430 visitas restantes (59,84%) correspondían a visitas fuera del rango terapéutico.

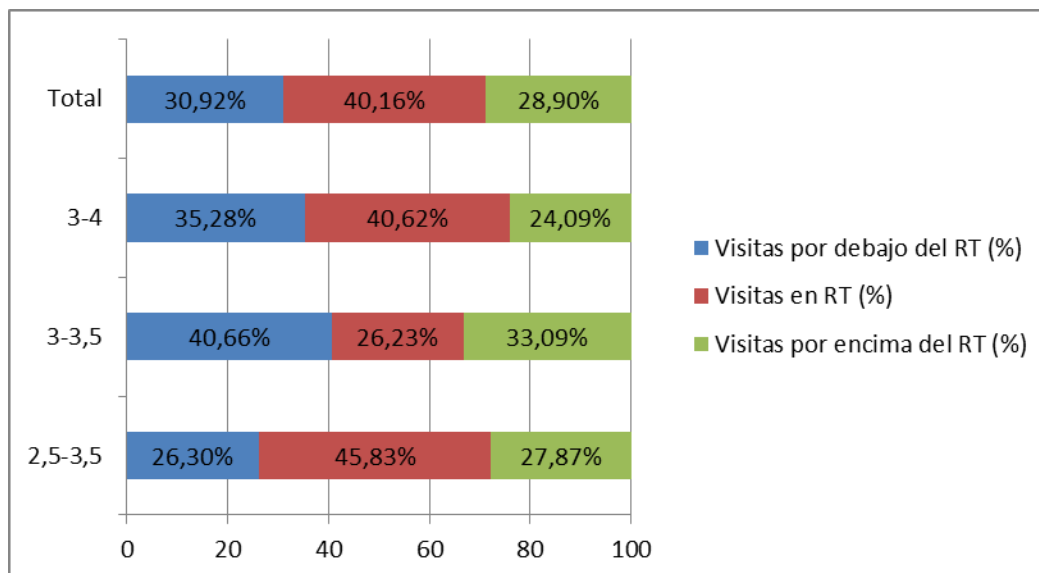


Figura 18: Agrupación de las visitas en rango terapéutico y fuera de rango.

En la figura 18 se representa la distribución de las visitas en rango o fuera de rango según los RT asignados a los pacientes. Destaca que el grupo en el que más porcentaje de pacientes había en

rango terapéutico fue el que tenía asignado un INR entre 2,5 y 3,5. Por el contrario en el que tenía asignado el intervalo terapéutico más estrecho (3-3,5), se observa un menor porcentaje de visitas en RT.

Para clasificar con más detalle estas visitas, se agruparon según intervalos más estrechos de INR, según se recoge en la tabla 24.

Tabla 24: Visitas realizadas por los pacientes a la UTA según diferentes intervalos de INR.

Intervalos de INR analizados	RT 2,5-3,5 (n)	RT 3-3,5 (n)	RT 3-4 (n)	Nº de visitas
<1,5	104	27	24	155 (1,44%)
≥1,5 y <1,9	414	92	38	544 (5,06%)
≥1,9 y <2,5	1.346	438	121	1.905 (17,74%)
≥2,5 y ≤4	3.986	1.700	567	6.253 (58,18%)
>4 y <5	747	434	168	1.349 (12,55%)
≥5 y <7	273	143	65	481 (4,47%)
≥7	42	9	9	60 (0,55%)
Total visitas	6.912	2.843	992	10.747 (100%)

Abreviaturas: RT: rango terapéutico.

Casi un 6% de las visitas tienen un valor de INR por debajo de 1,9 y un 5% están por encima de 5 de INR mientras que solo un 58,18% de los pacientes están en RT.

4.2.2. Análisis del tiempo en rango terapéutico

Para llevar a cabo el análisis del tiempo que un paciente está en rango terapéutico, se ha aplicado una fórmula matemática según lo presentado en el apartado 5.2.2. “Visitas en Rango terapéutico” de Material y Métodos, y apoyada en el trabajo publicado por Rosendaal et al [134]. Aplicando la clasificación descrita en la literatura se ha distribuido a los pacientes en 4 grupos [134]:

- Grupo 1: pacientes con menos del 25% del tiempo en rango terapéutico.
- Grupo 2: pacientes que han estado entre el 25% y el 50% del tiempo en rango terapéutico.
- Grupo 3: pacientes que han estado entre el 50% y el 75% del tiempo en rango terapéutico.
- Grupo 4: pacientes que han estado más del 75% del tiempo en rango terapéutico.

Tras aplicar esta fórmula sobre las visitas realizadas por el grupo de estudio se obtuvieron los resultados que se observan en la figura 19. En el grupo de estudio, el 51,66% está más del 50% del tiempo dentro del rango terapéutico. Solo el 2% (3 pacientes) habían estado más del 75% del tiempo en rango terapéutico. Ningún paciente presenta el INR en todas sus visitas en RT.

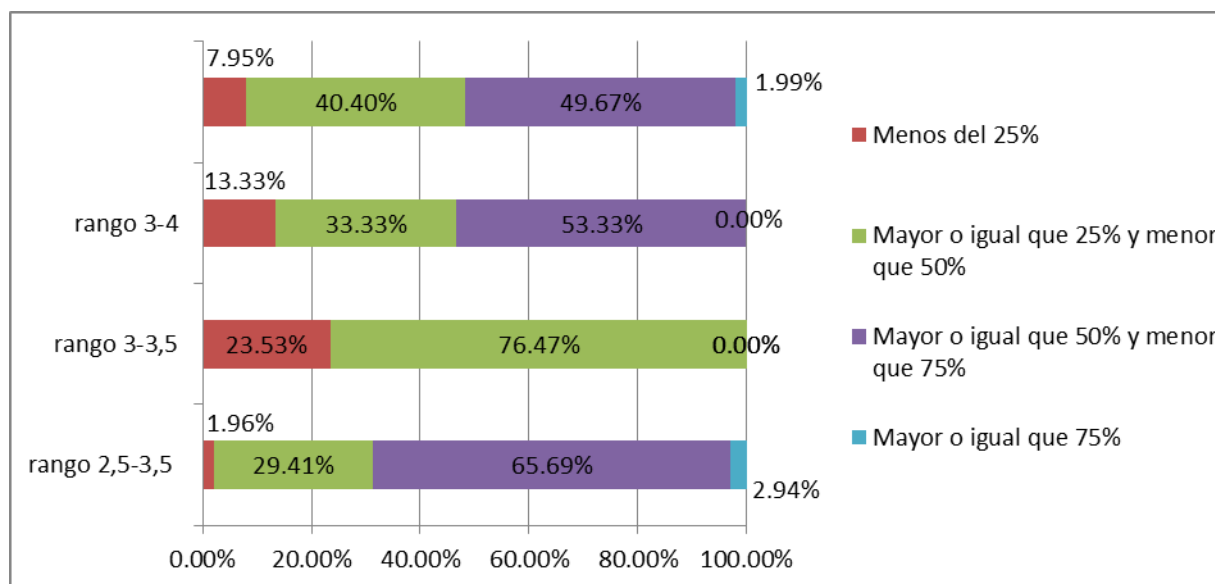


Figura 19: Distribución de los pacientes según el tiempo en rango terapéutico.

4.3. Análisis del tratamiento AVK y de otros tratamientos relacionados con el mal control del TAO

4.3.1. Tratamiento con AVK

En el grupo de estudio había 5 pacientes en tratamiento con warfarina: 2 pacientes estaban recibiendo warfarina en presentación de 5 mg, 2 en la presentación de 10 mg, y un paciente estaba tomando warfarina de 1 mg. El resto de los pacientes estaban recibiendo acenocumarol (Sintrom®) de 1 mg (22 pacientes) y de 4 mg (124 pacientes). Estos pacientes representan el 96,68% del total, generando 10.520 visitas a lo largo de los 5 años de seguimiento, lo que implica el 97,88% del total de las visitas.

La dosis media semanal de acenocumarol fue de 14,63 mg/paciente (DE: 6,7). Se ha calculado la dosis media semanal por grupos de edad y al analizar los datos se aprecia que a medida que incrementa la edad de los pacientes disminuye la dosis media semanal ($p=0,141$) (tabla 25).

Tabla 25: Dosis media semanal de AVK según grupos de edad.

Edad (nº de pacientes)	Dosis media semanal (mg) \pm DE ($p=0,141$)
≤ 60 (42)	16,24 \pm 7,18
61-70 (48)	14,87 \pm 6,83
71-80 (51)	13,62 \pm 6,03
≥ 80 (10)	11,90 \pm 4,70
Total (151)	14,63 \pm 6,70

4.3.2. Tratamientos concomitantes relacionados con el mal control del TAO

Se ha recogido de la base de datos Sintromac ® la terapia complementaria utilizada y la dosis indicada en los casos de mal control del tratamiento con AVK (HBPM o vitamina K).

La HBPM se utilizó cuando el valor de INR estaba por debajo del rango terapéutico. En el grupo de estudio se habían utilizado 757 dosis de enoxaparina de 40 mg, 1.437 dosis de enoxaparina de 60 mg y 132 dosis de enoxaparina de 80 mg.

Solamente en 6 ocasiones hubo que administrar vitamina K oral, 1mg, por sobredosificación del AVK.

4.4. Análisis de las complicaciones relacionadas con el TAO-AVK

Se revisaron las historias clínicas de los 151 pacientes en búsqueda de complicaciones en relación al tratamiento anticoagulante.

4.4.1. Análisis de las visitas a Urgencias por complicaciones relacionadas con el TAO-AVK

Durante el periodo de seguimiento de 5 años los pacientes realizaron 84 visitas al Servicio de Urgencias del HU-FJD por complicaciones relacionadas directamente con el TAO-AVK. Los principales diagnósticos, al igual que los requerimientos transfusionales se recogen en la tabla 26.

Tabla 26: Diagnósticos de consulta en Urgencias por complicaciones del TAO-AVK.

Diagnóstico	Nº de episodios	Necesidad de hemoterapia	Nº de concentrados de hematíes
Epistaxis leve	15	No	-
Sangrado tras extracción dentaria	13	No	-
INR alto	10	1 episodio	2
Anemia en analítica por sangrado	10	9 episodios	20
Rectorragia	8	2 episodios	4
Hematuria	3	No	-
Hematoma partes blandas	9	No	-
Hematoma tras fractura ósea	1	No	-
Varicorrugia	1	1 episodio	3
Metrorragia	4	No	-
Otorragia	2	No	-
Hemoptisis	2	No	-
INR bajo	2	No	-
Total	81	12 episodios	29

De estas visitas al servicio de urgencias por complicaciones hemorrágicas en 34 de los episodios los pacientes estaban por debajo del RT, en 24 estaban en RT y en 23 estaban por encima del RT asignado para dicho paciente.

Se registraron 3 episodios de accidente isquémico transitorio (AIT), con INR en uno de los casos por debajo del RT mientras que en los otros 2 con INR en RT.

4.4.2. Análisis de los ingresos por complicaciones relacionadas con el TAO-AVK

Durante el periodo de estudio se registraron 46 ingresos por complicaciones hemorrágicas o trombóticas asociado al uso del TAO-AVK (tabla 27). En relación con las complicaciones hemorrágicas en total se registraron 34 ingresos que requirieron la transfusión de 58 concentrados de hematíes, siendo la causa más frecuente de ingreso la rectorragia. En 14 episodios los pacientes tenían un INR por debajo del RT, mientras que en los 9 episodios el INR estaba por encima del RT indicado. En el resto de 11 episodios los pacientes se encontraban en su RT.

Tabla 27: Ingresos por complicaciones hemorrágicas relacionadas con el TAO-AVK.

Diagnóstico	Nº de ingresos	Requerimientos transfusionales	Nº de concentrados de hematíes
Rectorragia	18	12 episodios	34
Hematoma subdural	5	No	-
Sangrado tras cirugía oftalmológica	1	No	-
Epistaxis grave	1	No	-
Hemorragia digestiva alta	1	1 episodio	8
Hematuria	2	2 episodios	8
Hematoma muscular	1	1 episodio	2
Sangrado tras extracción dentaria	1	No	-
INR alto	1	No	-
Anemia en analítica	1	1 episodio	2
Hematoma retroperitoneal	1	1 episodio	4
INR bajo	1	No	-
Total	34	18 episodios	58

Con respecto a las complicaciones trombóticas hubo 7 casos de ictus que precisaron ingreso hospitalario. Solo en uno de los casos el INR estaba en rango terapéutico en el momento del

ictus, mientras que en el resto de los casos el INR estaba por debajo del RT. También se registraron 5 episodios de trombosis de la prótesis con valores de INR en rango terapéutico.

En total estos pacientes generaron 603 días de ingreso hospitalario por las patologías mencionadas anteriormente.

4.4.3. Análisis de los ingresos para terapia puente

En el periodo de seguimiento de 5 años se registraron 37 ingresos para terapia puente con HNF por procedimientos invasivos o cirugías que requirieron la suspensión del TAO-AVK (tabla 28).

Tabla 28: Motivos de ingresos hospitalarios para terapia puente.

Procedimiento/Cirugía	Nº de ingresos	Requerimientos transfusionales	Nº de concentrados de hematíes
Colonoscopia diagnóstica	11	1 episodio	1
Colonoscopia para fulguración de angiectasias	6	1 episodio	3
Cirugía traumatológica	12	No	-
Histeroscopia	2	No	-
Cirugía revascularización	1	No	-
Gastroscoopia	1	No	-
Cirugía catarata	1	No	-
Broncoscopia	1	No	-
Colecistectomía	1	No	-
Timpanoplastia	1	No	-
Total	37	2 episodios	4

En todos los casos la terapia puente se realizó con HNF según el protocolo hospitalario para pacientes portadores de prótesis mitral metálica. Estos pacientes generaron en total un número de 304 días de ingreso hospitalario.

4.4.4. Análisis de los fallecimientos registrados en el grupo de estudio

Durante el periodo de estudio fallecieron 18 pacientes. Las causa principales se recogen en la tabla 29.

Tabla 29: Causas de fallecimiento en el grupo de estudio.

Diagnóstico	Número de casos
Insuficiencia cardíaca	8
Neoplasia	4
Cirugía de recambio valvular	3
Hemorragia subdural	1
Trombosis protésica	1
Insuficiencia renal	1
Total	18

4.4.5. Valoración del riesgo hemorrágico mediante la escala RIETE modificada

Se aplicó la escala de riesgo hemorrágico RIETE a este grupo de pacientes para ver si existía una correlación entre el riesgo calculado con esta escala y los eventos hemorrágicos registrados durante el periodo de seguimiento.

Según la escala de RIETE, los pacientes con hemorragias graves (57,14%) tenían un alto riesgo hemorrágico. Sin embargo, en pacientes con hemorragias leves o sin hemorragias este porcentaje se reducía hasta el 11,11% y el 2,35%, respectivamente (figura 20).

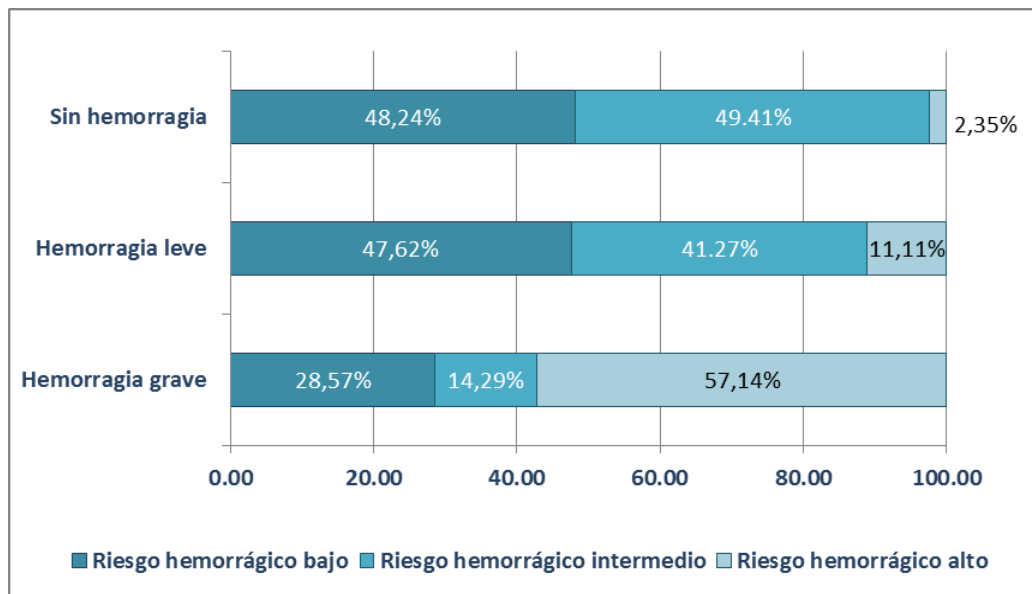


Figura 20: Distribución de pacientes (%) según la escala de riesgo hemorrágico RIETE modificada.

5. Análisis de costes

A continuación se describen los resultados del análisis económico del TAO-AVK por grupos de costes. Para poder ver el efecto que un control adecuado de INR tiene sobre los costes, se han dividido los pacientes en 2 grupos según tengan un TRT menor del 50% o mayor del 50%.

5.1. Coste del tratamiento anticoagulante oral con AVK

El precio por miligramo de los fármacos AVK se calculó a través de los precios oficiales de los medicamentos, obtenidos de la base de datos del Vademécum del 2010.

El coste total derivado del tratamiento anticoagulante con AVK en el grupo de pacientes de estudio fue de 15.302,49€, siendo el coste medio por paciente durante 5 años de 101,34€.

5.1.1 Coste del tratamiento con AVK según el rango terapéutico

Comparando el coste del tratamiento con AVK entre los tres grupos de pacientes en función del rango terapéutico asignado, se observamos que existía una relación directa entre el tener asignado un RT más elevado y el coste del tratamiento, de tal forma que a mayor RT mayor coste del tratamiento (tabla 30).

Tabla 30: Coste del tratamiento con AVK según el rango terapéutico para los 5 años de estudio (en euros).

Rango terapéutico (nº pacientes)	Coste medio por paciente ± DE (p=0,297)	Coste total
rango 2,5-3,5 (102)	98,00±52,05	9.995,53
rango 3-3,5 (34)	101,91±60,33	3.464,93
rango 3-4 (15)	122,80±81,73	1.842,03
Total (151)	101,34±57,46	15.302,49

AVK: antagonista de la vitamina K.

5.1.2. Coste del tratamiento con AVK según el grupo de edad

Se ha realizado el cálculo del coste de AVK por grupos de edad de los pacientes y se ha observado que el coste medio del tratamiento por los 5 años de estudio y por paciente experimenta un ligero descenso a medida que la edad de los pacientes aumenta (tabla 31).

Tabla 31: Coste del tratamiento con AVK según la edad (en euros).

Pacientes por edad (nº pacientes)	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,600)	Coste total
≤ 60 (n=42)	105,92 \pm 75,62	4.448,70
61 - 70 (n=48)	92,87 \pm 50,29	4.457,69
71- 80 (n=51)	106,78 \pm 49,38	5.445,65
≥ 81 (n=10)	95,05 \pm 39,19	950,45
Total (n=151)	101,34\pm57,46	15.302,49

AVK: antagonista de la vitamina K.

5.1.3. Coste del tratamiento con AVK según frecuencia de visitas registradas

La relación entre el coste medio del tratamiento y el número de visitas es creciente. Así, el coste medio para los pacientes que han realizado entre 21 y 40 visitas en los 5 años es de 76,46 € y se eleva hasta 121,30€, para los pacientes con más de 80 visitas (tabla 32).

Tabla 32: Coste del tratamiento con AVK (en euros) según frecuencia de visitas registradas en atención hospitalaria durante los 5 años de estudio.

Frecuencia de las visitas (nº pacientes)	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,013)	Coste total
≤ 20 (n=14)	86,28 \pm 30,95	1.207,93
21 – 40 (n=32)	76,46 \pm 61,23	2.446,57
41 – 60 (n=14)	84,12 \pm 42,87	1.177,69
61 – 80 (n=15)	112,13 \pm 54,42	1.682,00
81 – 100 (n=34)	121,30 \pm 64,89	4.124,34
101 – 120 (n=34)	112,64 \pm 52,26	3.829,60
>121 (n=8)	104,29 \pm 60,20	834,35
Total (n=151)	101,34\pm57,46	15.302,49

5.1.4. Coste del tratamiento con AVK según el tiempo en rango terapéutico

Al realizar el análisis del coste del tratamiento con AVK según el tiempo en rango terapéutico se observa que a medida que el paciente está más tiempo en rango terapéutico los costes del tratamiento disminuyen (tabla 33).

Tabla 33: Coste del tratamiento con AVK según el tiempo en rango terapéutico.

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (n)	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,757)	Coste total
Menos del 25% (n=12)	105,30 \pm 72,27	1.263,56
Mayor o igual que 25% y menor que 50% (n=61)	102,44 \pm 55,11	6.248,83
Mayor o igual que 50% y menor que 75% (n=75)	100,81 \pm 58,48	7.560,61
Mayor o igual que 75% (n=3)	76,50 \pm 15,19	229,49
Total (n=151)	101,34 \pm 57,46	15.302,49

Esto hallazgo se confirma también cuando se agrupan los pacientes en menos de 50% y más del 50% en RT (tabla 34).

Tabla 34: Coste del tratamiento con AVK tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (n)	Coste del tratamiento con AVK	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,746)	Coste total
Menos del 50% (n=73)	102,91 \pm 57,71	7.512,39
Más del 50% (n=78)	99,87 \pm 57,57	7.790,10

5.1.5. Coste de la medicación concomitante por mal control del TAO-AVK

Se han recogido los datos sobre la necesidad de administrar HBPM en situaciones de infradosificación del TAO-AVK para poder estimar de esta forma el gasto relacionado con el tratamiento complementario. El coste total derivado de la necesidad de administrar tratamiento con HBPM se sitúa en 10.564,18€, siendo el coste medio por 5 años por paciente de 69,96€.

5.1.5.1. Coste de la medicación anticoagulante adicional (HBPM) por mal control del TAO-AVK según el rango terapéutico

Se han agrupado los pacientes según el RT indicado para calcular el coste medio por paciente de la HBPM. El coste de esta medicación aumenta a medida que los pacientes requieren un rango terapéutico más alto (figura 21) y esto ha resultado estadísticamente significativo (p=0,014).

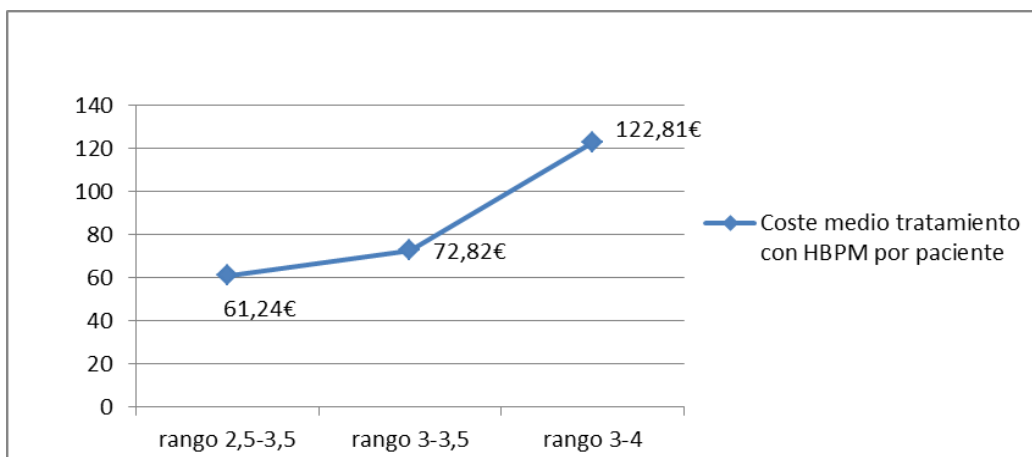


Figura 21: Coste medio por paciente de la HBPM según el RT.

5.1.5.2. Coste medio de la medicación anticoagulante adicional por grupos de edad

Los resultados de los costes medios y totales de la HBPM utilizada se muestran en la tabla 35. Se observa una tendencia a que al aumentar la edad de los pacientes disminuya la necesidad de precisar HBPM y por lo tanto disminuya el coste de esta terapia.

Tabla 35: Coste de la medicación concomitante según grupo de edad (en euros).

Pacientes por grupos de edad (n)	Coste HBPM	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,144)	Coste total
≤ 60 (n=42)	91,85 \pm 103,81	3.857,51
61 - 70 (n=48)	65,38 \pm 64,40	3.138,24
71 - 80 (n=51)	61,52 \pm 60,77	3.137,74
≥ 81 (n=10)	43,07 \pm 61,87	430,69
Total (n=151)	69,96 \pm 76,93	10.564,18

HBPM: heparina de bajo peso molecular

5.1.5.3. Coste de la HBPM según la frecuencia de las visitas

Por otro lado, podemos observar que a medida que aumenta la frecuencia de las visitas a la UTA, aumenta también el coste de la medicación concomitante (tabla 36). A excepción del grupo de pacientes con más de 121 visitas, que no es representativo al incluir un número muy bajo de pacientes, el mayor coste se registra en el grupo que ha tenido entre 81 y 100 visitas.

Tabla 36: Coste de la HBPM según frecuencia de las visitas (en euros).

Frecuencia de las visitas	Coste HBPM	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0)	Coste total
≤ 20 (n=14)	17,62 \pm 22,00	246,65
21 – 40 (n=32)	32,69 \pm 42,28	1.045,99
41 – 60 (n=14)	52,29 \pm 57,95	732,04
61 – 80 (n=15)	76,67 \pm 50,83	1.149,99
81 – 100 (n=34)	108,05 \pm 111,59	3.673,76
101 – 120 (n=34)	90,11 \pm 65,27	3.063,75
≥ 121 (n=8)	81,50 \pm 78,11	652,01
Total (n=151)	69,96\pm76,93	10.564,18

5.1.5.4. Coste de la HBPM según el tiempo en rango terapéutico

Aunque existe diferencia de tamaño entre los cuatro grupos para poder extraer conclusiones, sí que se observa entre los dos grupos mayoritarios, que el gasto por paciente es menor en el grupo que está mejor controlado (mayor o igual que 50% y menor que el 75%) que en el que tiene un peor control (mayor o igual que 25% y menor que 50%) (tabla 37).

Tabla 37: Coste de la medicación concomitante según el tiempo en rango terapéutico (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (n)	Coste HBPM	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,02)	Coste total
Menos del 25% (n=12)	46,79 \pm 53,26	561,52
Mayor o igual que 25% y menor que 50% (n=61)	89,93 \pm 80,51	5.485,54
Mayor o igual que 50% y menor que 75% (n=75)	60,09 \pm 75,01	4.507,02
Mayor o igual que 75% (n=3)	3,37 \pm 5,84	10,11
Total (n=151)	69,96\pm76,93	10.564,18

Cuando agrupamos a los pacientes en 2 grupos, según el TRT menor del 50% o mayor del 50%, obtenemos grupos más similares en tamaño, y podemos ver que existe una relación clara entre TRT y el coste de la medicación concomitante. Es decir, a mayor tiempo en rango terapéutico, menores costes por necesidad de medicación concomitante (tabla 38).

Tabla 38: Coste de la medicación concomitante tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (n)	Coste medicación concomitante	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,046)	Coste total
Menos del 50% (n=73)	82,84 \pm 78,06	6.047,05
Más del 50% (n=78)	57,91 \pm 74,35	4.517,13

5.2. Coste control de INR

En el apartado de metodología se refleja el coste de los materiales sanitarios considerados para el cálculo de este subgrupo. El coste total derivado del control del INR es de 31.053,41 €, siendo el coste medio por 5 años por paciente de 205,65 €.

5.2.1. Coste del control de INR según el rango terapéutico

Al analizar el coste de las determinaciones de INR realizadas por los pacientes según los rangos terapéuticos indicados se observa que los pacientes con el RT entre 3-3,5 tienen un coste mucho más alto que los demás grupos, lo que es debido principalmente al peor control terapéutico de este grupo (tabla 39).

Tabla 39: Coste del control de INR según el rango terapéutico indicado (en euros).

Rango terapéutico (n)	Coste control INR	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,079)	Coste total
rango 2,5-3,5 (n=102)	194,64 \pm 108,90	19.853,19
rango 3-3,5 (n=34)	242,92 \pm 100,01	8.259,41
rango 3-4 (n=15)	196,05 \pm 124,16	2.940,81
Total (n=151)	205,65 \pm 109,69	31.053,41

5.2.2. Coste del control de INR según grupos de edad

El coste de las determinaciones de INR no tiene ninguna relación con la edad de los pacientes, y observamos que se mantiene alrededor de la media para todos los grupos de edad. Si bien el grupo de pacientes mayores de 81 años no es valorable en este caso debido a que incluye solo a 10 pacientes. Esto nos hace pensar que una vez que el seguimiento es amplio no parecen existir diferencias significativas en el coste del control de INR en función de la edad de los pacientes (tabla 40).

Tabla 40: Coste del control de INR según grupos de edad (en euros).

Pacientes por grupos de edad (n)	Coste control INR	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,537)	Coste total
$\leq 60,00$ (n=42)	194,44 \pm 102,52	8.166,48
61 - 70 (n=48)	212,55 \pm 109,00	10.202,64
71 - 80 (n=51)	215,70 \pm 116,36	11.000,70
≥ 81 (n=10)	168,36 \pm 111,45	1.683,59
Total (n=151)	205,65\pm109,69	31.053,41

5.2.3. Coste del control de INR según frecuencia de las visitas

El coste medio por 5 años derivado de los controles de INR depende del número de visitas realizadas, y por lo tanto a mayor número de visitas mayor coste medio por paciente secundario a este concepto (figura 22).

Al calcular el coste del control de INR según la frecuencia de las visitas se observa que en el caso de los pacientes que han realizado más del número medio de visitas por 5 años (la media de visitas por 5 años para el grupo de estudio ha sido de 71,17 visitas) el coste casi se duplica (p=0) (figura 22).

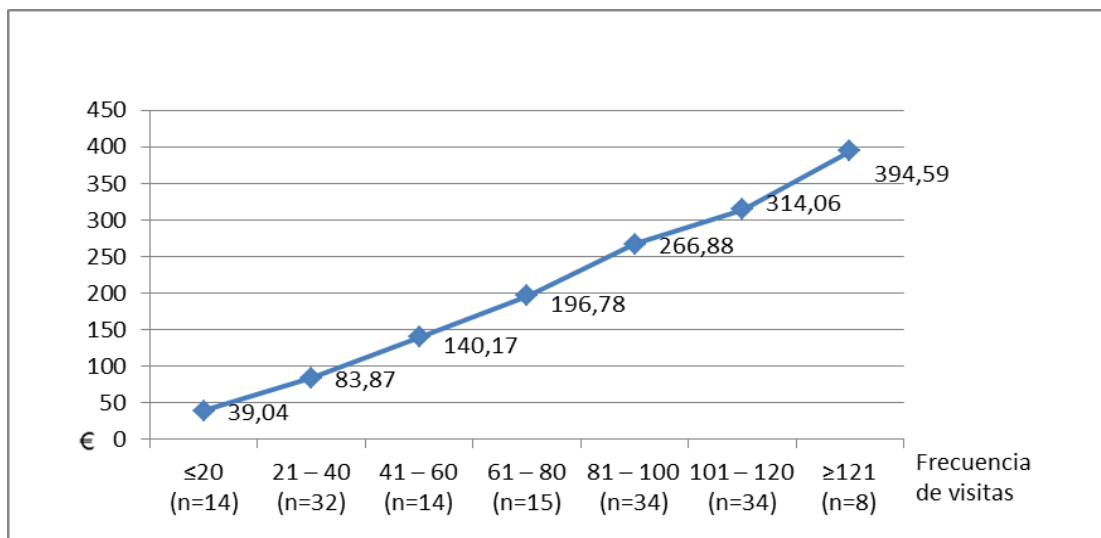


Figura 22: Coste medio de los controles de INR según la frecuencia de las visitas (en euros).

5.2.4. Coste del control de INR según el tiempo en rango terapéutico

Al agrupar los pacientes según el tiempo que han estado en rango terapéutico podemos observar que no existe una clara relación con el coste de las determinaciones de INR (tabla 41).

Tabla 41: Coste del control de INR según el tiempo en rango terapéutico (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (nº pacientes)	Coste control de INR	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,011)	Coste total
Menos del 25% (n=12)	120,48 \pm 96,81	1.445,81
Mayor o igual que 25% y menor que 50% (n=61)	225,32 \pm 109,98	13.744,73
Mayor o igual que 50% y menor que 75% (n=75)	206,51 \pm 105,43	15.488,44
Mayor o igual que 75% (n=3)	124,81 \pm 107,34	374,43
Total (n=151)	205,65 \pm 109,69	31.053,41

En cambio cuando se agrupan los pacientes por menos del 50% del tiempo en RT y más del 50% del tiempo en RT se observa que el coste de las determinaciones de INR es más alto en el grupo que está peor controlado (tabla 42).

Tabla 42: Coste de los controles de INR tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (nº pacientes)	Coste control de INR	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,793)	Coste total
Menos del 50% (n=73)	208,09 \pm 114,20	15.190,53
Más del 50% (n=78)	203,37 \pm 105,98	15.862,87

5.3. Coste de las visitas en función de recursos humanos e infraestructura consumida

Este subgrupo de costes viene a reflejar el consumo de recursos que suponen los pacientes en TAO-AVK en términos de atención médica (médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería), así como gastos de infraestructura y suministros. En el apartado “7.3. Coste de las visitas” de Material y Métodos vienen reflejados los 3 modelos construidos para el análisis de este apartado de costes, y que están basados en las distintas hipótesis acerca del cálculo del coste unitario de cada visita. Brevemente, el modelo 1 consiste en facturar la primera visita a 124€ y las sucesivas a 74€; el modelo 2 factura la primera visita a 124€, las sucesivas sin incidencias a 17,41€ y las

sucesivas con incidencia a 74€; y el modelo 3 factura la primera visita a 124€ y las sucesivas a 17,41€.

El coste derivado de las visitas médicas según el primer modelo de valoración es de 282.976,00€, según el segundo modelo de 381.235,26€ y según el tercer modelo de 187.060,76€ por los 5 años de estudio.

5.3.1. Coste de las visitas según modelo y rango terapéutico

Se aplicaron los distintos modelos de facturación a los tres grupos de pacientes con diferentes rangos terapéuticos asignados (tabla 43). El grupo de pacientes con el INR entre 3-3,5 es el que realizó mayor número medio de visitas de monitorización y por lo tanto el que tuvo mayor coste medio, al aplicar cualquiera de los 3 modelos de facturación. Por otro lado, aplicando el modelo 2 de facturación a los 151 pacientes, se observaron mayores diferencias entre los tres grupos. El grupo con RT entre 3-3,5 que tenía un mayor porcentaje de visitas con incidencia, tenía unos costes medios más altos que los demás.

5.3.2. Coste de las visitas según modelo y grupo de edad

Se han calculado los costes de las visitas según los 3 modelos de facturación agrupando los pacientes por grupos de edad. Se observó que los costes son más altos en los grupos de edad comprendidos entre 61-70 y 71-80 años (tabla 44).

5.3.3. Coste de las visitas según modelo y frecuencia de las visitas

Al calcular los costes de las visitas realizadas por los pacientes a lo largo del periodo de estudio según el número de visitas, se observa que a medida que aumenta el número de visitas realizadas aumenta también el coste medio por paciente, llegando a obtener unas diferencias importantes entre los pacientes que realizan más del número medio de las visitas (71,17) y los que realizan menos de esta cifra (tabla 45).

5.3.4. Coste de las visitas según el tiempo en rango terapéutico

Con respecto al coste de las visitas según el tiempo en RT se observa que no hay diferencias importantes entre los costes según los 3 modelos de facturación (tabla 46). En cambio, cuando se realiza la agrupación por menos y más del 50% del tiempo en RT se observa que al aplicar el modelo 2 de facturación el coste es más alto para el grupo con menos del 50% del tiempo en RT, y esta diferencia se observa también en la desviación estándar (tabla 47).

Tabla 43: Coste de las visitas según modelo y rango terapéutico (en euros).

Rango terapéutico (nº pacientes)	Coste visita según modelo 1		Coste visita según modelo 2		Coste visita según modelo 3	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,092)	Coste total	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,05)	Coste total	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,092)	Coste total
rango 2,5-3,5 (n=102)	5.014,59 \pm 2.800,84	511.488,00	2.355,22 \pm 1.389,74	240.232,28	1.179,50 \pm 658,80	120.309,29
rango 3-3,5 (n=34)	6.187,71 \pm 2.542,70	210.382,00	3.043,40 \pm 1.333,13	103.475,67	1.455,44 \pm 598,08	49.484,85
rango 3-4 (n=15)	4.893,87 \pm 3.114,02	73.408,00	2.501,82 \pm 1.677,51	37.527,31	1.151,11 \pm 732,46	17.266,61
Total (n=151)	5.266,74\pm2.803,38	795.278,00	2.524,74\pm1.426,42	381.235,26	1.238,81\pm659,39	187.060,76

Tabla 44: Coste de las visitas de monitorización según modelo y grupos de edad (en euros).

Grupos de edad (nº pacientes)	Coste visita según modelo 1		Coste visita según modelo 2		Coste visita según modelo 3	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,517)	Coste total	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,228)	Coste total	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,517)	Coste total
≤ 60 (n=42)	4.982,67 \pm 2.615,26	209.272,00	2.435,93 \pm 1.371,11	102.309,07	1.171,99 \pm 615,15	49.223,77
61 – 70 (n=48)	5.418,96 \pm 2.772,12	260.110,00	2.822,70 \pm 1.538,11	135.489,70	1.274,62 \pm 652,04	61.181,59
71 – 80 (n=51)	5.548,55 \pm 3.014,97	282.976,00	2.439,20 \pm 1.328,50	124.399,21	1.305,10 \pm 709,16	66.560,00
≥ 81 (n=10)	4.292,00 \pm 2.680,85	42.920,00	1.903,73 \pm 1.485,59	19.037,27	1.009,54 \pm 630,57	10.095,40
Total (n=151)	5.266,74\pm2.803,38	795.278,00	2.524,74\pm1.426,42	381.235,26	1.238,81\pm659,39	187.060,76

Tabla 45: Coste de las visitas aplicando los 3 modelos de facturación según la frecuencia de las visitas (en euros).

Frecuencia de las visitas (nº pacientes)	Coste visita según modelo 1		Coste visita según modelo 2		Coste visita según modelo 3	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0)	Coste total	Coste medio por paciente \pm DE (p=0)	Coste total	Coste medio por paciente \pm DE (p=0)	Coste total
≤ 20 (n=14)	988,43 \pm 318,76	13.838,00	462,91 \pm 157,43	6.480,76	232,49 \pm 74,98	3.254,90
21 – 40 (n=32)	2.157,56 \pm 440,45	69.042,00	1.025,68 \pm 258,86	32.821,75	507,49 \pm 103,60	16.239,67
41 – 60 (n=14)	3.589,00 \pm 472,27	50.246,00	1.802,24 \pm 562,00	25.231,39	844,18 \pm 111,09	11.818,58
61 – 80 (n=15)	5.027,07 \pm 458,28	75.406,00	2.442,60 \pm 604,45	36.639,01	1.182,44 \pm 107,79	17.736,57
81 – 100 (n=34)	6.851,53 \pm 414,67	232.952,00	3.289,43 \pm 655,71	111.840,54	1.611,58 \pm 97,54	54.793,64
101 – 120 (n=34)	8.042,06 \pm 428,29	273.430,00	3.885,72 \pm 753,74	132.114,43	1.891,61 \pm 100,74	64.314,65
≥ 121 (n=8)	10.045,50 \pm 1.608,06	80.364,00	4.513,42 \pm 1.021,96	36.107,38	2.362,85 \pm 378,24	18.902,76
Total (n=151)	5.266,74\pm2.803,38	795.278,00	2.524,74\pm1.426,42	381.235,26	1.238,81\pm659,39	187.060,76

Tabla 46: Coste de las visitas según modelo y tiempo dentro de rango terapéutico (en euros).

Porcentaje de días dentro del RT (nº pacientes)	Coste visita según modelo 1		Coste visita según modelo 2		Coste visita según modelo 3	
	Coste medio por paciente ± DE (p=0,012)	Coste total	Coste medio por paciente ± DE (p=0,003)	Coste total	Coste medio por paciente ± DE (p=0,012)	Coste total
Menos del 25% (n=12)	3.009,33±2.420,88	36.112,00	1.523,74±1.307,88	18.284,85	707,84±569,42	8.494,06
≥25% < 50% (n=61)	5.696,79±2.776,22	347.504,00	2.902,34±1.462,38	177.042,44	1.339,97±653,01	81.737,91
≥50% y < 75% (n=75)	5.354,64±2.730,09	401.598,00	2.436,65±1.322,62	182.748,45	1.259,49±642,16	94.461,59
≥75% (n=3)	3.354,67±2.863,46	10.064,00	1.053,17±640,86	3.159,51	789,07±673,53	2.367,20
Total (n=151)	5.266,74±2.803,38	795.278,00	2.524,74±1.426,42	381.235,26	1.238,81±659,39	187.060,76

Tabla 47: Coste de las visitas según modelo de facturación y tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).

Porcentaje de días dentro del RT (nº pacientes)	Coste visita según modelo 1		Coste visita según modelo 2		Coste visita según modelo 3	
	Coste medio por paciente ± DE (p=0,96)	Coste total	Coste medio por paciente ± DE (p=0,29)	Coste total	Coste medio por paciente ± DE (p=0,96)	Coste total
<50% (n=73)	5.255,01±2.885,14	383.616,00	2.675,72±1.519,26	195.327,29	1.236,05±678,63	90.231,97
> 50% (n=78)	5.277,72±2.743,32	411.662,00	2.383,44±1.327,98	185.907,97	1.241,39±645,27	96.828,79

5.4. Coste de las complicaciones registradas en relación con el tratamiento anticoagulante

Para el cálculo de estos costes se han utilizado los GRDs específicos de cada complicación relacionada con el TAO-AVK (tablas 48 y 49).

Tabla 48: Lista GRDs utilizada para el cálculo de los costes de los ingresos hospitalarios.

Fuente: Página oficial Ministerio de Sanidad y Consumo. Registro GRDs 2010.

Diagnóstico	Peso Español Medio AP	Estancia Media Depurada AP	Coste Medio AP	Estancia Media
66-Epistaxis	0.59	4.49	2.965,88	5.23
174-Hemorragia gastrointestinal con cc	0.71	6.33	3.601,02	7.47
325-Signos & síntomas de riñón & tracto urinario edad>17 con cc	0.58	5.40	2.915,63	6.30
247-Signos & síntomas de sistema musculoesquelético & conectivo	0.61	5.05	3.066,15	6.87
453-Complicaciones de tratamiento sin cc	0.59	3.81	2.990,78	5.36
463-Signos & síntomas con cc	0.72	7.48	3.633,44	11.14
395-Trastornos de los hematíes edad>17	0.65	5.86	3.262,49	7.43
188-Otros diagnósticos de aparato digestivo edad>17 con cc	0.65	5.93	3.281,13	6.97
14-Ictus con infarto	0.72	7.43	3.620,88	9.73
810-Hemorragia intracraneal	1.17	7.77	5.902,51	10.21
463-Signos & síntomas con cc	0.72	7.48	3.633,44	11.14
244-Enfermedades óseas & artropatías específicas con cc	0.85	6.26	4.278,25	8.14
812-Malfuncion, reacción o compl. de dispositivo o proc. cardiac. o vascular	1.01	5.26	5.086,57	7.83
453-Complicaciones de tratamiento sin cc	0.59	3.81	2.990,78	5.36
812-Malfuncion, reacción o compl. de dispositivo o proc. cardiac. o vascular	1.01	5.26	5.086,57	7.83

Estos costes se han calculado en una fase inicial por cada grupo de complicaciones: costes generados por las visitas al Servicio de Urgencias, costes generados de las hospitalizaciones por complicaciones del TAO-AVK y costes generados por ingresos por necesidad de terapia puente de cara a procedimientos diagnósticos invasivos o quirúrgicos. El total de costes generados por las complicaciones del tratamiento anticoagulante a lo largo de los 5 años de estudio ha sido de 333.600,35€ (tabla 50).

Tabla 49: Lista GRDs utilizados para el cálculo de los costes de la terapia puente.

Diagnóstico	Peso Español Medio AP	Estancia Media Depurada AP	Coste Medio AP	Estancia Media
189-Otros diagnósticos de aparato digestivo edad>17 sin cc	0.47	3.75	2.379,20	4.97
189-Otros diagnósticos de aparato digestivo edad>17 sin cc	0.47	3.75	2.379,20	4.97
243-Problemas médicos de la espalda	0.62	4.87	3.147,92	6.84
234-Otros proc.quirurgicos de s.musculoesqueletico & t.conectivo sin cc	1.58	3.58	7.962,42	5.02
39-Procedimientos sobre cristalino con o sin vitrectomia	0.73	1.48	3.653,86	1.60
175-Hemorragia gastrointestinal sin cc	0.52	4.44	2.598,53	5.12
364-Dilatacion & legrado. conizacion excepto por neoplasia maligna	0.38	1.55	1.932,78	1.82
797-Revascularizacion extremidad inferior sin cc	2.01	10.71	10.10,60	11.49
225-Procedimientos sobre el pie	0.59	1.63	2.956,44	2.13
82-Neoplasias respiratorias	0.84	8.06	4.227,38	10.07
198-Colecistectomia sin exploración vía biliar sin cc	1.07	5.55	5.379,89	6.62
55-Procedimientos misceláneos sobre oído. nariz, boca & garganta	0.54	1.43	2.706,76	1.63

Fuente: Página oficial Ministerio de Sanidad y Consumo. Registro GRDs 2010.

Tabla 50: Costes medios y totales de las complicaciones del tratamiento anticoagulante (en euros).

Complicaciones del TAO-AVK (n=151)	Coste visitas a Urgencias	Costes ingresos hospitalarios	Costes terapia puente	Coste total
Coste medio por paciente \pm DE	156,31 \pm 278,432	1.194,47 \pm 2.854,73	858,47 \pm 4.285,55	2.209,27 \pm 6.263,17
Coste total	23.604,00	180.366,29	129.630,06	333.600,35

5.4.1. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según el rango terapéutico

Al analizar los costes de las complicaciones del TAO-AVK según los grupos de rangos de INR terapéuticos, se mantiene la observación anterior de que los pacientes con el rango terapéutico entre 3-3,5 son los que generan más costes debido al mayor número de complicaciones hemorrágicas o trombóticas desarrolladas (tabla 51).

Tabla 51: Coste de las complicaciones según el rango terapéutico (en euros).

Rango terapéutico (nº pacientes)	Coste complicaciones	
	Coste medio por paciente ± DE (p=0,634)	Coste total
rango 2,5-3,5 (n=102)	1.999,30±7.039,36	203.929,07
rango 3-3,5 (n=34)	3.093,65±4.816,33	105.184,16
rango 3-4 (n=15)	1.632,47±2.356,13	24.487,12
Total (n=151)	2.209,27±6.263,18	333.600,35

5.4.2. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según el grupo de edad

En el análisis de coste de las complicaciones directas del TAO-AVK por grupos de edad se observa que los costes aumentan a medida que aumenta la edad de los pacientes, de manera que se duplica en el grupo de pacientes entre 71- 80 años con respecto al de menores de 60 años (tabla 52). En el grupo de pacientes mayor de 81 años llama la atención el aumento de gasto medio por paciente (4.886,66±5.072,02) probablemente en relación con las posibles comorbilidades asociadas de los pacientes de este grupo.

Tabla 52: Coste de las complicaciones según grupos de edad (en euros).

Pacientes por grupos de edad (nº pacientes)	Coste de las complicaciones	
	Coste medio por paciente ± DE (p=0,355)	Coste total
≤60 (n=42)	1.204,31±2.932,00	50.580,85
61 - 70 (n=48)	2.009,86±3.362,52	96.473,21
71 - 80 (n=51)	2.699,60±9.633,73	137.679,68
≥81 (n=10)	4.886,66±5.072,02	48.866,61
Total (n=151)	2.209,27±6.263,18	333.600,35

5.4.3. Coste de las complicaciones del TAO-AVK según la frecuencia de las visitas

En el grupo de estudio no se ha visto ninguna relación entre el número de visitas realizadas por los pacientes y los costes generados por las complicaciones del TAO-AVK. Los 8 pacientes que han tenido más de 121 visitas han tenido un coste medio de 10.140,51€ pero no es significativo por el escaso número de pacientes en este grupo (tabla 53).

Tabla 53: Coste de las complicaciones según frecuencia de las visitas (en euros).

Frecuencia de las Visitas (nº pacientes)	Coste de las complicaciones	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0)	Coste total
≤ 20 (n=14)	1.372,15 \pm 2.865,25	19.210,10
21 – 40 (n=32)	2.073,25 \pm 4.058,15	66.343,90
41 – 60 (n=14)	1.271,58 \pm 2.793,46	17.802,11
61 – 80 (n=15)	2.322,07 \pm 3.675,15	34.831,05
81 – 100 (n=34)	1.226,78 \pm 2.003,30	41.710,35
101 – 120 (n=34)	2.134,67 \pm 3.994,47	72.578,79
≥ 121 (n=8)	10.140,51 \pm 23.170,76	81.124,05
Total (n=151)	2.209,27\pm6.263,18	333.600,35

5.4.4 Coste de las complicaciones del TAO-AVK según el tiempo en rango terapéutico

En el cálculo de los costes de las complicaciones del TAO-AVK según el tiempo en RT no se observa ninguna clara relación entre los distintos grupos de pacientes (tabla 54). Sin embargo la media del grupo de 50-75% es menor que la del grupo de 25-50%, aunque la DE es muy alta. pero al realizar la agrupación de 50% se observa que el coste es mayor en el grupo de pacientes que están menos del 50% del tiempo en RT (tabla 55), con una diferencia entre las medias de ambos grupos de 271,15€ por paciente .

Tabla 54: Coste de las complicaciones del tratamiento según el tiempo en rango terapéutico (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (nº pacientes)	Coste de las complicaciones	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,903)	Coste total
Menos del 25% (n=12)	1.617,62 \pm 3.018,93	19.411,47
Mayor o igual que 25% y menor que 50% (n=61)	2.493,28 \pm 4.035,64	152.090,32
Mayor o igual que 50% y menor que 75% (n=75)	2.157,57 \pm 8.040,33	161.817,56
Mayor o igual que 75% (n=3)	93,67 \pm 162,24	281,00
Total (n=151)	2.209,27\pm6.263,18	333.600,35

Tabla 55: Coste de las complicaciones del tratamiento según el TRT menor y mayor de 50% (en euros).

Porcentaje de días dentro del rango terapéutico (nº pacientes)	Coste de las complicaciones	
	Coste medio por paciente \pm DE (p=0,791)	Coste total
Menos del 50% (N=73)	2.349,34\pm3.882,16	171.501,79
Más del 50% (N=78)	2.078,19 \pm 7.892,30	162.098,56

5.5. Costes directos sanitarios totales

Una vez desglosados los costes de los pacientes con PM en TAO-AVK, en este apartado se va a dar una visión conjunta de todos ellos. En este sentido, hay que señalar que las diferencias entre los resultados que obtenemos vienen determinadas por el modelo de imputación de costes que elijamos para las visitas médicas. De esta forma, el coste total oscila para los 5 años de estudio entre 577.581,18€ (cuando imputamos los costes de las visitas según datos de contabilidad analítica del modelo 3) y 1.185.798,43€ (cuando aplicamos el modelo 1).

Esta misma variación se produce en el coste medio por paciente que varía desde 7.852,97€ (DE: 7.486,77€) según el modelo 1 hasta 3.825,04€ (DE: 6483,09€) para el modelo 3. De nuevo el aspecto fundamental para cuantificar el coste es el supuesto sobre la imputación del coste de la visitas. No obstante, en el modelo más ajustado el coste por paciente prácticamente se sitúa en los 3.825,04 euros para los 5 años de análisis.

Respecto al peso porcentual de cada una de las partidas de costes, vemos que si aplicamos el modelo 3, los costes por medicación concomitante representan el 1,82%, los costes del TAO suponen el 2,69%, el coste de los ingresos hospitalarios el 57,75%, el control del INR el 5,37% y el coste de las visitas el 32,38%. Es evidente, que a medida que pasamos del modelo 3 al resto, la partida que cobra más peso sobre el total es la de las visitas que pasa del 49,39% en el modelo 2, al 67,08% en el modelo 1 (figura 23). La suma de todos estos costes aplicando los 3 modelos de facturación se muestra en las tablas 56-61.

Respecto a la agrupación por rangos terapéuticos se observa que el grupo con el RT entre 3-3,5 es el que más costes genera, al igual que había ocurrido en el análisis por componentes de costes.

Con respecto a la edad observamos que los costes medios aumentan con la edad de los pacientes, con hasta casi un 30% de diferencia entre los pacientes con edades menores a 60 años y los mayores de 80 años y este hallazgo se mantiene para todos los modelos de facturación.

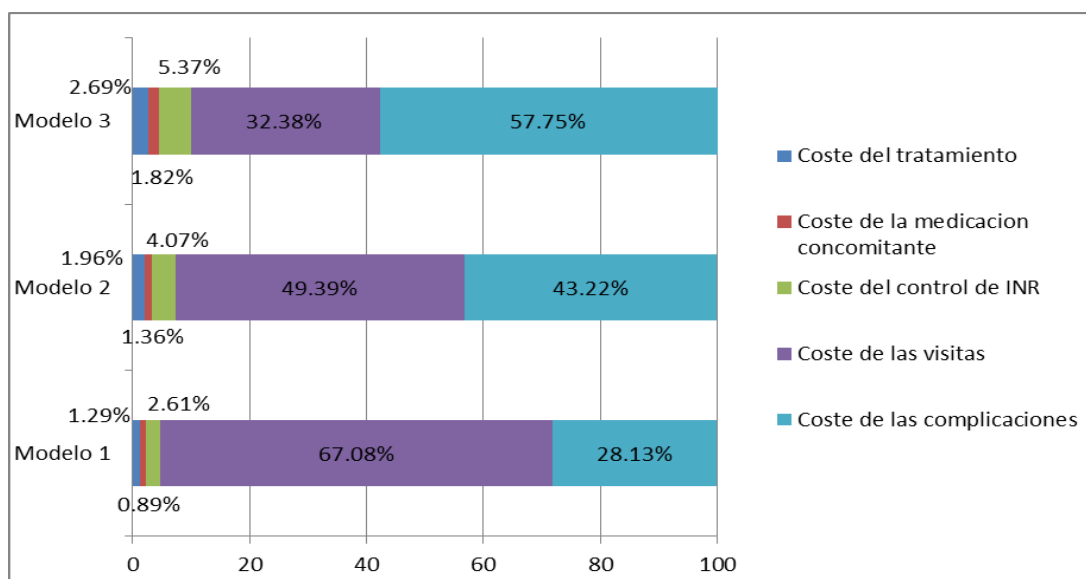


Figura 23: Porcentaje de costes sobre el total según el modelo de facturación del coste de las visitas y subgrupos de costes (en euros).

La relación entre el coste total y el número de las visitas es directa, ya que a medida que aumentan éstas, los costes directos de incrementan de forma paralela. Haciendo la suma total del coste medio por paciente en función de las visitas realizadas, observamos que a nivel general un aumento en el número de visitas de los pacientes se refleja en un aumento del coste medio global por paciente, llegando a obtener unas diferencias de hasta 5.231,2€ (modelo 1), 3.172,25€ (modelo 2) y 2.142,5€ (modelo 3), entre aquellos pacientes que realizan entre 61-80 visitas y los que realizan menos de 20 visitas.

Un elemento importante es saber si existe una relación entre los costes directos sanitarios y el buen control del INR, medido por el TRT. A excepción de los pacientes del primer grupo, con menos del 25% de su tiempo dentro de rango terapéutico, que son muy pocos y del grupo con más del 75% del tiempo en RT, se observa claramente que a medida que los pacientes estén más tiempo dentro de RT disminuye el coste medio total por paciente. Este hallazgo es más evidente cuando se agrupan los pacientes en menos del 50% del tiempo en RT y más del 50% del tiempo en RT y la relación se mantiene para los 3 modelos de facturación.

Tabla 56: Coste total según el rango terapéutico aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).

Rango terapéutico (nº pacientes)	Coste total modelo 1		Coste total modelo 2		Coste total modelo 3	
	Media \pm DE (p=0,260)	Total	Media \pm DE DE (p=0,354)	Total	Media \pm DE (p=0,502)	Total
rango 2,5-3,5 (n=102)	7.367,77 \pm 8.350,31	751.512,05	4.708,40 \pm 7.383,94	480.256,33	3.532,68 \pm 7.298,29	360.333,34
rango 3-3,5 (n=34)	9.699,01 \pm 5.503,32	329.766,24	6.554,70 \pm 5.082,50	222.859,91	4.966,74 \pm 4.864,84	168.869,09
rango 3-4 (n=15)	6.968,01 \pm 3.911,31	104.520,14	4.575,96 \pm 3.002,66	68.639,45	3.225,25 \pm 2.469,29	48.378,75
Total	7.852,97 \pm 7.486,77	1.185.798,43	5.110,96 \pm 6.621,76	771.755,68	3.825,04 \pm 6.483,09	577.581,18

Tabla 57: Coste total según los grupos de edad aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).

Pacientes por grupos de edad (nº pacientes)	Coste total modelo 1		Coste total modelo 2		Coste total modelo 3	
	Media \pm DE (p=0,527)	Total	Media \pm DE (p=0,532)	Total	Media \pm DE (p=0,414)	Total
≤ 60 (n=42)	6.579,18 \pm 3.791,57	276.325,54	4.032,44 \pm 3.147,19	169.362,61	2.768,51 \pm 2.942,67	116.277,31
61 - 70 (n=48)	7.799,62 \pm 4.947,69	374.381,78	5.203,36 \pm 4.196,59	249.761,48	3.655,28 \pm 3.639,85	175.453,37
71 - 80 (n=51)	8.632,15 \pm 11.233,25	440.239,77	5.522,80 \pm 10.032,53	281.662,99	4.388,70 \pm 9.989,15	223.823,77
≥ 81 (n=10)	9.485,13 \pm 5.083,92	94.851,33	7.096,86 \pm 4.869,17	70.968,61	6.202,67 \pm 4.906,87	62.026,73
Total (n=151)	7.852,97 \pm 7.486,77	1.185.798,43	5.110,96 \pm 6.621,76	771.755,68	3.825,04 \pm 6.483,09	577.581,18

Tabla 58: Coste total según la frecuencia de las visitas y aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).

Frecuencia de las visitas (nº pacientes)	Coste total modelo 1		Coste total modelo 2		Coste total modelo 3	
	Media ± DE (p=0)	Total	Media ± DE (p=0)	Total	Media ± DE (p=0)	Total
≤20 (n=14)	2.503,52±2.854,70	35.049,30	1.978,00±2.853,99	27.692,06	1.747,59±2.853,33	24.466,20
21 – 40 (n=32)	4.423,82±4.183,17	141.562,36	3.291,94±4.141,11	105.342,11	2.773,75±4.097,58	88.760,03
41 – 60 (n=14)	5.137,16±2.818,36	71.920,20	3.350,40±2.994,28	46.905,59	2.392,34±2.789,72	33.492,78
61 – 80 (n=15)	7.734,72±3.695,78	116.020,78	5.150,25±3.868,10	77.253,79	3.890,09±3.665,34	58.351,35
81 – 100 (n=34)	8.574,54±1.882,38	291.534,32	5.012,44±1.997,95	170.422,85	3.334,59±1.960,70	113.375,96
101 – 120 (n=34)	10.693,54±4.129,66	363.580,33	6.537,20±4.192,24	222.264,76	4.543,09±4.040,41	154.464,98
≥121 (n=8)	20.766,39±24.723,22	166.131,13	15.234,31±23.070,88	121.874,51	13.083,74±23.565,42	104.669,90
Total (n=151)	7.852,97±7.486,77	1.185.798,43	5.110,96±6.621,76	771.755,68	3.825,04±6.483,09	577.581,18

Tabla 59: Coste total según el tiempo en rango terapéutico y aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).

% de días dentro del RT (nº pacientes)	Coste total modelo 1		Coste total modelo 2		Coste total modelo 3	
	Media ± DE (p=0,332)	Total	Media ± DE (p=0,483)	Total	Media ± DE (p=0,749)	Total
< 25% (n=12)	4.899,53±3.700,15	58.794,35	3.413,93±3.396,55	4.0967,20	2.598,03±3.005,40	31.176,41
≥25% y < 50% (n=61)	8.607,76±5.082,92	525.073,41	5.813,31±4.414,76	354.611,85	4.250,94±4.148,50	259.307,32
≥50% y < 75% (n=75)	7.879,62±9.370,54	590.971,63	4.961,63±8.359,45	372.122,08	3.784,47±8.317,85	283.835,22
≥75% (n=3)	3.653,01±2.904,98	10.959,03	1.351,52±694,76	4.054,55	1.087,41±726,52	3.262,23
Total (n=151)	7.852,97±7.486,77	1.185.798,43	5.110,96±6.621,76	771.755,68	3.825,04±6.483,09	577.581,18

Tabla 60: Coste total según el tiempo en rango terapéutico y aplicando los 3 modelos de facturación (en euros).

Porcentaje de días dentro del RT (nº pacientes)	Coste total modelo 1		Coste total modelo 2		Coste total modelo 3	
	Media ± DE (p=0,891)	Total	Media ± DE (p=0,582)	Total	Media ± DE (p=0,778)	Total
< 50% (n=73)	7.998,19±5.053,40	583.867,76	5.418,89±4.336,59	395.579,05	3.979,23±4.012,75	290.483,73
> 50% (n=78)	7.717,06±9.234,41	601.930,66	4.822,78±8.225,49	376.176,63	3.680,74±8.171,74	287.097,45

Tabla 61: Costes medios y totales por grupos según los 3 modelos de facturación (en euros).

Tratamiento AVK	Medicación concomitante	Control de INR	Coste visita modelo 1	Coste visita modelo 2	Coste visita modelo 3	Coste complicaciones	Coste total modelo 1	Coste total modelo 2	Coste total modelo 3
Coste medio por paciente ± DE							Coste total por paciente ± DE		
101,34±57,46	69,96±76,93	205,65±109,69	5.266,74±2.803,38	2.524,74±1.426,42	1.238,81±659,39	2.209,27±6.263,18	7.852,97±7486,76	5.110,96±6.621,76	3.825,04±6.483,09

DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

Los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral son un grupo especial dentro de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante de forma indefinida, por tener un mayor riesgo trombótico y por ser generalmente pacientes con mayor número de comorbilidades. El fármaco anticoagulante de elección y único, de hecho, hasta la fecha disponible para el tratamiento crónico de estos pacientes son los antagonistas de la vitamina K. Las características farmacocinéticas de los AVK hacen que este grupo de fármacos tenga un manejo peculiar, al necesitar una monitorización estricta de su efecto anticoagulante y un ajuste de dosis en situaciones de infra o supradosificación. Este aspecto presenta aún más complejidad en los pacientes portadores de prótesis mitrales. Por tanto el control del TAO genera una serie de costes no despreciables a pesar de que el fármaco anticoagulante utilizado tiene un precio muy bajo. Prácticamente el gasto generado se debe en su mayor parte a los costes de las visitas de monitorización y al coste de control de INR.

Hay que mencionar que a día de hoy no existe un sistema único en España de facturación de las visitas de monitorización del TAO-AVK, ya que cada comunidad autónoma tiene su propio modelo de gestión, y dentro de la misma comunidad autónoma pueden existir distintos modelos, desde no facturar este tipo de consultas hasta facturarlas como una consulta estándar.

En España, no existe ningún trabajo que estime de forma directa los costes de este grupo de pacientes. Por ello en este estudio se planteó como objetivo principal cuantificar los costes directos sanitarios generados por los pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral en tratamiento anticoagulante con fármacos antagonistas de la vitamina K en seguimiento hospitalario.

En este trabajo de investigación se ha diseñado un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluyó a pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral cuyo seguimiento del tratamiento anticoagulante con AVK se realizaba en la Unidad de Terapia Antitrombótica del HU-FJD. El horizonte temporal del estudio fue de 5 años. Se incluyeron también los pacientes

portadores de prótesis combinadas de las cuáles una estaba en posición mitral. Para poder analizar las visitas y el tiempo en que los pacientes habían permanecido en rango terapéutico se aplicó a este grupo un tiempo mínimo de permanencia en seguimiento del TAO-AVK en nuestro centro de 5 meses y un día. Este tiempo fue el que consideramos necesario para tener al menos un número mínimo de determinaciones de INR que permitiera calcular el TRT.

En la realización de este trabajo, se utilizaron dos fuentes de datos para seleccionar el grupo de pacientes a estudio y recoger los valores de las variables planteadas, el programa de gestión del TAO (Sintromac®) y la historia clínica informatizada (IMDH-INDRA). En una primera etapa, tras consultar la base de datos de Sintromac®, se obtuvieron 241 pacientes con los criterios de búsqueda utilizados. Al realizar la primera revisión de la base de datos de Sintromac® se encontraron 181 pacientes portadores de prótesis metálica en posición mitral o de prótesis combinadas (mitral y aórtica, mitral y tricúspide). Finalmente al aplicar el criterio de tiempo mínimo de permanencia de seguimiento en nuestro centro, el grupo final a estudio fue de 151 pacientes. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $36 \pm 17,42$ meses.

Para poder realizar el estudio de costes sanitarios directos derivados del control del TAO en este grupo de pacientes y de las complicaciones relacionadas con dicho tratamiento, se planteó un análisis de diferentes variables clínicas relacionadas con este proceso: datos demográficos, comorbilidades, factores de riesgo hemorrágico y trombótico, características de las prótesis implantadas, complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante y aspectos relacionados con el control del INR. Para ello, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes a lo largo de los 5 años de estudio.

Características de la población a estudio

La edad media del grupo de pacientes fue de $66,62 \pm 10,28$ años. Las comorbilidades más frecuentes encontradas en este grupo de pacientes fueron: FA (84,1%), HTA (59,6%), dislipemia (51,65%), insuficiencia cardíaca (25,82%) y diabetes (20,53%). Veinte pacientes (13,24%) tenían antecedentes de enfermedad cerebrovascular isquémica. Llama la atención que un porcentaje muy alto de pacientes tenía FA, pero esto puede ser debido al hecho de que uno de los criterios a favor de elegir para un recambio valvular una prótesis metálica en vez de una prótesis

biológica, es que el paciente esté previamente anticoagulado por otra patología [15, 16]. También se observa que una proporción alta de pacientes padecía enfermedades cardiovasculares, lo que conlleva un aumento del riesgo trombótico.

La gran mayoría de los pacientes tenían implantado un modelo de prótesis de riesgo intermedio o alto. Este aspecto es importante ya que según el riesgo trombótico de la válvula, el especialista correspondiente (cardiólogo, cirujano cardiovascular, etc.) asignó al paciente un RT de INR concreto. Las guías internacionales, hacen unas recomendaciones de riesgo trombótico según el diseño de la válvula implantada si bien no hay un consenso en este sentido [15, 28]. En el grupo de estudio los pacientes se agruparon según este RT en 3 grupos: RT entre 2,5-2,5, RT entre 3-3,5 y RT entre 3-4, siendo mayoritarios los pacientes de los primeros dos grupos.

La antigüedad de la prótesis es otro dato relevante ya que se ha descrito en la literatura un mayor riesgo de complicaciones trombóticas en los primeros 3 meses tras la implantación de una prótesis valvular y siendo significativo en el primer mes, debido a la presencia de un estado de hipercoagulabilidad [83]. En nuestro grupo no se ha observado este tipo de relación ya que ninguno de los pacientes ha padecido este tipo de complicaciones en los tres primeros meses tras el recambio valvular. También se han revisado las historias clínicas de los primeros 76 pacientes que estaban ya en revisión en búsqueda de este tipo de complicaciones.

Visitas de monitorización del tratamiento anticoagulante

En nuestro centro los pacientes acuden a la UTA para inicio o seguimiento del TAO-AVK, ya sea directamente tras el alta hospitalaria, o remitidos por otros especialistas hospitalarios o desde AP por dificultad en mantener el INR en rango terapéutico o por presentar complicaciones relacionadas con el mismo. En el caso de los pacientes portadores de una prótesis mitral metálica, la monitorización en AP es difícil ya que se trata de pacientes complejos de alto riesgo trombótico y en muchas ocasiones, de difícil manejo.

Desde el punto de vista clínico existen cuatro aspectos relevantes a valorar dentro del control del TAO: el número de controles del INR que realizan los pacientes; la pauta terapéutica de AVK; el grado de control del INR y la aparición de episodios hemorrágicos o trombóticos.

Los pacientes estudiados realizaron una media de $71,17 \pm 37,75$ visitas durante los 5 años de estudio. De esta media no se puede extrapolar una media anual porque resultaría una cifra de 14. Probablemente este dato esté infravalorado debido a que el tiempo largo de seguimiento de los pacientes podría ser un factor de confusión. En otros estudios realizados en nuestro país que incluían también pacientes con diversas patologías, la media de visitas era de 12,1 al año, si bien alguno de estos trabajos fue realizado durante un periodo de 10 años en un ámbito rural [135]. En otro estudio que incluía 20.347 pacientes en TAO-AVK, entre los cuales había también pacientes con prótesis mitral, controlados durante el año 2003 en 4 unidades de anticoagulación de grandes hospitales del país, el número medio de controles fue de 10,42 por paciente y año [8]. En el estudio realizado en el HU-FJD sobre un grupo de 1.257 pacientes con FANV el número medio de visitas fue de $14,08 \pm 6,54$ al año.

Las visitas se clasificaron en “visitas simples” y “visitas con incidencia” según los comentarios registrados por el personal sanitario que había atendido a los pacientes. Este dato es importante a la hora de calcular el gasto en recursos sanitarios de estos pacientes ya que las visitas con incidencia son de complejidad más alta y suponen una atención especial por parte del personal sanitario.

Destaca en este sentido la elevada frecuencia de visitas con incidencia, que alcanzaron el 31,85%, presentando la frecuencia más alta los pacientes más jóvenes (33,20%) con respecto a los mayores (27,24%). Este dato puede ser debido al hecho de que los pacientes más jóvenes tienen un control terapéutico más difícil, en relación con los hábitos de vida, dieta, metabolismo etc. [136]. Este es un indicador claro de la complejidad de este tipo de pacientes.

Tratamiento anticoagulante y terapia adicional utilizada por mal control del TAO

Con respecto al tipo de AVK utilizado, en este trabajo el 96,68% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con acenocumarol, mientras que únicamente el 3,32% estaban tratados con warfarina sódica. Estos porcentajes son similares a los encontrados en la literatura europea, un 95,5% de pacientes con acenocumarol y un 4,5% con warfarina sódica [135]. La dosis media semanal fue de $4,63 \pm 6,7$ miligramos de acenocumarol, y está dentro de lo usual, con unos valores medios similares a otros estudios de (14 miligramos por semana) [8]. En nuestro estudio

se confirma la observación de la práctica clínica de que los pacientes mayores requieren dosis más bajas de tratamiento probablemente en relación a un metabolismo más lento del fármaco [137].

Uno de los aspectos que no se contemplan en muchos estudios es el relacionado con la medicación concomitante utilizada en los pacientes anticoagulados en situaciones de niveles infraterapéuticos de INR o de procedimientos invasivos. En este sentido, los pacientes portadores de prótesis mitral metálica, al ser un grupo de riesgo trombótico alto, requieren un manejo más estricto en situaciones de infradosificación del TAO-AVK. En este estudio hay que destacar el consumo de HBPM asociado a estas situaciones.

Tiempo en rango terapéutico

Un aspecto interesante a resaltar es la calidad del control del INR que presentaron los pacientes en nuestro estudio. Para ello existen dos tipos de medidas, la primera es el porcentaje de controles que están en rango terapéutico y la segunda es el TRT según hemos definido en la metodología [134]. En el primer caso, los resultados de nuestro estudio muestran que solo el 40,16% de los controles realizados a los pacientes estaban dentro del rango terapéutico indicado. Por otro lado al analizar los grupos de pacientes según el rango terapéutico indicado observamos que en el grupo de pacientes con RT entre 3-3,5 este porcentaje disminuía hasta el 26,23%. El grupo con mejores resultados desde este punto de vista fue el que tenía asignado el RT entre 2,5-3,5, con un 45,83% de las visitas en RT. Estos datos suponen un porcentaje no muy elevado de pacientes bien controlados. En este sentido existe un trabajo realizado en el año 2005 que compara el autocontrol del TAO frente al control convencional, y que presentaba un porcentaje de controles dentro del RT del 44,4% para el grupo de estudio controlado en el Servicio de Hematología, y del 41,4% para el grupo de pacientes en autocontrol del TAO-AVK [138]. Por otro lado, un trabajo reciente realizado en el área sanitaria de Albacete comparó la variabilidad de los controles del INR entre AP y AH y obtuvo que entre el 68,0% y el 38,6% de los pacientes presentaban más del 50% de los controles dentro del RT en función de que el control fuese exclusivamente realizado por los médicos de AP o mixto respectivamente [139].

Asimismo, un dato a destacar en nuestro trabajo es que, en conjunto, considerando el global de las visitas, aproximadamente un 6% presentaban valores de INR por debajo de 1,9 y un 5% por encima de 5. Por otro lado, superponiendo los tres RT asignados a nuestros pacientes, el 58,18% de las visitas presentaban valores de INR entre 2,5 y 4.

Si analizamos los resultados en términos de TRT, obtenemos que poco más de la mitad de los pacientes (51,66%) se encontraba más del 50% del tiempo dentro de rango terapéutico. Al realizar el análisis del TRT separando a los pacientes en los 3 grupos según el rango terapéutico indicado en cada caso, podemos señalar que los pacientes que tuvieron un peor control del INR fueron los de los grupos con RT más alto (3-3,5 y 3-4). Por otro lado, los pacientes que consiguieron un mejor control del tratamiento anticoagulante fueron los pacientes que tenían un rango terapéutico más bajo (2,5-3,5). No hemos encontrado datos para comparar con otras series de pacientes con prótesis mitrales. Sin embargo, comparados con otros estudios realizados en pacientes con FANV, donde se observa que llegan hasta a un 70,31% en TRT, nuestros resultados son inferiores [140]. Este porcentaje también es inferior al obtenido en el estudio ISAM, donde para pacientes con FANV en TAO-AVK se obtenía un TRT para España del 64,9%, muy similar para el porcentaje de Italia, el 69,5% y muy superior al obtenido en EEUU (58,1%), Canadá (62,8%) y Francia (59,3%) [141]. Probablemente esto es debido en parte a la presencia en nuestro grupo de estudio de pacientes con RT más altos ya que hasta un 67,63% de los pacientes con RT entre 2,5-3,5 conseguían estar más de la mitad del tiempo en RT.

Los datos de nuestro grupo en FANV son comparables con otros grupos pero es lógico por la complejidad que este grupo de pacientes el TRT sea más bajo, por lo que habría que plantear otras alternativas por mejorar el control del tratamiento anticoagulante.

Complicaciones relacionadas con el TAO-AVK

Con respecto a las complicaciones se registraron 84 visitas al servicio de urgencias, la mayoría en relación a complicaciones hemorrágicas (96,42%) y el resto por complicaciones trombóticas. Los diagnósticos más frecuentes que generaron visitas en urgencias fueron epistaxis leve (15 episodios), sangrado tras extracción dentaria (13 episodios), INR alto y anemia en analítica (10 episodios), y rectorragia (8 episodios). Solo en 28,39% de estos casos el INR estaba por encima

del RT asignado. En cuanto a las complicaciones trombóticas se registraron 3 episodios de AIT, de los cuales dos tenían el INR en rango terapéutico en el momento del episodio, mientras que en el otro caso el INR estaba en RT.

Se registraron 46 ingresos hospitalarios, de los cuales 34 (73,91%) fueron por complicaciones hemorrágicas y el resto por complicaciones trombóticas. De todos los pacientes de nuestro estudio, 66 (43,70 %) tuvieron en algún momento un episodio de sangrado. No es despreciable el consumo de sangre requerido por estos pacientes en relación con las complicaciones mencionadas siendo de hasta 91 concentrados de hemáties.

Otro aspecto a tener en cuenta en el caso de los pacientes portadores de prótesis mitral metálica es la necesidad de ingreso para recibir terapia puente. En nuestro estudio supuso un total de 37 ingresos hospitalarios.

Durante el periodo del estudio se registraron un total de 18 fallecimientos, de los cuales 5 estaban en relación con la patología de base (3 tras cirugía de recambio valvular) y dos con el TAO-AVK (uno por trombosis de la prótesis y otro por hemorragia subdural). El resto de los fallecimientos fueron por causas no relacionadas con el TAO-AVK.

Las complicaciones relacionadas con el TAO-AVK registradas en nuestro grupo de pacientes son propias del tratamiento con AVK [24]. Si bien es verdad que han sido más importantes que las observadas en el estudio realizado en el HU-FJD en el caso de los pacientes con FANV [140]. Esto es lógico ya que los pacientes con prótesis mitral dado su elevado riesgo trombótico precisan mantenerse en rangos terapéuticos más altos.

Valoración del riesgo hemorrágico mediante la escala RIETE modificada

Al analizar las complicaciones hemorrágicas registradas en relación al tratamiento anticoagulante se revisaron las variables de la escala RIETE modificada para los pacientes con prótesis mitral y se calculó la puntuación para los pacientes del estudio. Se confirmó que los pacientes que tenían en la escala RIETE presentaban una puntuación más alta habían registrado complicaciones hemorrágicas graves. La mayoría (97,65%) de los pacientes que no habían presentado episodios de sangrado durante el periodo de seguimiento tenían un riesgo hemorrágico bajo o intermedio,

mientras que los que habían presentado episodios de hemorragia grave (57,14%) tenían en la escala RIETE un riesgo hemorrágico alto. Esta escala no se ha validado previamente para los pacientes portadores de prótesis mitral ya que se diseñó fundamentalmente para los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa [109]. Por tanto, nuestro trabajo supone la constatación que la escala RIETE es un buen predictor de la escala de riesgo hemorrágico en este grupo de pacientes.

Costes generados por el control del TAO-AVK en pacientes con prótesis mitral

A la hora de estimar los costes relacionados con el consumo de recursos por los pacientes en TAO-AVK, se han tenido en cuenta variables como: el consumo de AVK, el control del INR, el número de visitas realizadas para la monitorización del tratamiento anticoagulante y las complicaciones relacionadas con el tratamiento que han desembocado en un ingreso hospitalario, ya sea como consecuencia de una hemorragia o de un proceso trombótico.

Costes del tratamiento con AVK

En el caso de los pacientes del estudio, el coste terapéutico fue de 101,34€±57,46 € por paciente durante el periodo de 5 años. Este coste resultó ser ligeramente más alto en el caso de los pacientes con menos del 50% del tiempo en rango terapéutico y en el caso de los pacientes más jóvenes. Este coste es similar al registrado por Navarro et al, que fue de 22€ por paciente y por año.

Coste de la medicación adicional por mal control del TAO-AVK

El coste de la medicación anticoagulante adicional fue de 69,96€±76,93€ por paciente durante el periodo de 5 años, y se observó que dicho coste presentaba una relación inversa con la edad, de forma que era más alto en los pacientes jóvenes (91,85€±103,81€) que en los más mayores

donde se situaba en torno a $61,52\text{€} \pm 60,77\text{€}$. Por otro lado, los pacientes con rangos terapéuticos más altos, requirieron una cantidad mayor de terapia con HBPM, por lo que el coste se duplicaba ($122,81\text{€} \pm 137,85\text{€}$) en el grupo de pacientes con RT entre 3-4 con respecto a los pacientes con RT entre 2,5-3,5 ($61,24\text{€} \pm 63,01\text{€}$). Al mismo tiempo, como era de esperar, este coste era más alto en el caso de los pacientes que habían estado menos del 50% del tiempo en rango terapéutico ($82,84\text{€} \pm 78,06\text{€}$ vs $57,91\text{€} \pm 74,35\text{€}$).

Coste del control de INR

En el grupo de estudio el coste medio del control de INR fue de 205,65€ lo que correspondería a un coste medio anual de aproximadamente 41,13€ y por lo tanto a un número de aproximadamente 20 visitas al año. Como este coste depende de la frecuencia de las visitas realizadas por los pacientes existe una relación de directa proporcionalidad entre ellos, de forma a mayor número de visitas realizadas por los pacientes, mayores costes generados por el control de INR. En el estudio realizado por Navarro et al, este coste incluía el gasto del material necesario y el coste del personal médico, mientras que en nuestro estudio este coste se refería estrictamente al material fungible necesario para realizar la determinación de INR [8].

Costes de las visitas en función de los recursos humanos e infraestructura consumida

Este grupo de coste es sin duda uno de los más importantes ya que supone un coste muy alto. Hay que señalar que en España no existe un modelo único de facturación de las visitas de monitorización del TAO-AVK y que incluso dentro de una misma comunidad autónoma puede haber diferencias desde no facturar las visitas hasta facturarlas al precio de una consulta normal de cualquier otro tipo.

En este estudio hemos planteado 3 modelos distintos de facturación con la idea de intentar abarcar el mayor número de posibilidades de facturación posibles. Para ello, utilizando métodos de contabilidad analítica se ha calculado el precio de una visita de monitorización de TAO-AVK computando los costes con el personal sanitario, limpieza, gastos de luz, agua y para amortizar los materiales utilizados, de tal forma que resulto un coste de 17,41€ por visita. Al analizar los

costes de las visitas según estos modelos de facturación, se observa que los grupos de pacientes que habían realizado un mayor número de visitas, como son los del RT entre 3-3,5 y los pacientes entre 61-80 años, generan un coste más alto. Esto es aún más evidente al aplicar el modelo 2 de facturación, que factura de forma distinta las visitas con incidencia y por lo tanto hace que el aumento del coste sea más evidente en los grupos con RT entre 3-3,5 y en los pacientes más jóvenes. Al analizar este coste según el tiempo que los pacientes están en rango terapéutico se ha visto que los pacientes con menos del 50% del tiempo en RT generan costes más altos que los pacientes más estables.

Los costes de las visitas calculados en este estudio son superiores a los calculados en el trabajo de Navarro et al, que se situaban en torno a 191€ por paciente y por año [8]. Esto puede ser en parte por el modelo distinto de facturación que se ha utilizado en ese estudio. También se observa que los costes son más altos que los generados por los pacientes con FANV del estudio de Askari et al [140]. Estos resultados son coherentes ya que los pacientes con prótesis mitral son un grupo más complejo que precisa de más seguimiento desarrollando peor complicaciones en relación con el tratamiento anticoagulante.

Coste de las complicaciones relacionadas con el TAO-AVK

El coste medio generado por las complicaciones relacionadas con el TAO-AVK resultó ser de 2.209,27€ por paciente y por 5 años. En este estudio el coste de las complicaciones aumentaba con la edad y este hallazgo es debido probablemente a que los pacientes de edad más avanzada tienen más comorbilidades (mas factores de riesgo trombótico y/o hemorrágico), y por lo tanto tienen mayor riesgo de padecer complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante. Si bien el grupo de pacientes mayores de 81 años no es representativo por ser poco numeroso, es aquí donde se registra el mayor número de complicaciones relacionadas con el TAO-AVK. También se observó que este coste era más alto en el grupo de pacientes al que se le había asignado al RT entre 3-3,5.

Costes totales

Estos cinco costes una vez sumados resultan en un coste medio por paciente durante los 5 años analizados de 3.825,04€ a 7.852,97€ en función del modelo de imputación de costes de las visitas que elijamos. Un dato llamativo es el peso de cada uno de los costes aplicando los 3 modelos de facturación: al aplicar el modelo 3 las visitas representan el 32,38% del coste pero, a medida que pasamos del modelo 3 al resto, la partida que cobra más peso sobre el total es la de las visitas que pasa del 49,39% en el modelo 2, al 67,08% en el modelo 1.

Como hemos comentado anteriormente, es importante mencionar que hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio de costes realizado solo en pacientes con prótesis mitral mecánica a nivel nacional o internacional, motivo por el que no podemos comparar nuestros resultados con otros trabajos que estudien este mismo tipo de pacientes. Sin embargo, en los últimos años se han publicado algunos estudios de costes del tratamiento anticoagulante con AVK, sobre todo en FANV, una patología mucho más común y en la que existen ya varias alternativas terapéuticas al clásico tratamiento con AVK.

Respecto a los costes directos del tratamiento anticoagulante con AVK, un estudio realizado sobre un grupo de pacientes con FANV en el HU-FJD ha estimado que los costes medios de los pacientes (incluyendo los costes farmacológicos, del control del INR, medicación concomitante e ingresos hospitalarios por complicaciones tromboticas o hemorrágicas) varían entre 392€-1.341€ según el escenario de valoración aplicado [140]. Por otro lado, se ha descrito una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los costes y los pacientes con mal control de INR. Así, los pacientes que presentaron un INR dentro del rango terapéutico en el 25% de sus visitas supusieron un coste medio entre 441,70€ y 1.592€/año. Para analizar los costes sanitarios directos se ha tomado como referencia el trabajo realizado en 4 grandes hospitales del sistema nacional de salud español en 2008 por Navarro et al [8], ya que es el único que recoge los costes del TAO-AVK de forma desagregada y que incluyó también pacientes con prótesis mitral metálica.

Como se puede apreciar el coste directo de los pacientes con prótesis mitral es superior al de los pacientes con FANV, así en el rango inferior estos pacientes tienen un coste de 3.825,04€/5 años en nuestro estudio, mucho mayor que el registrado por Askari et al de 392€/año y de 441€/año de

Navarro et al. Estas diferencias son igualmente importantes en el rango superior, ya que en nuestro trabajo este se sitúa en los 7.852,97€/5 años, mientras que en el de Askari et al en 1.341€/año y en el de Navarro et al en 1.592€/año. Por tanto, estos pacientes generan un coste al Sistema Nacional de Salud superiores a los pacientes con FANV, debido a que su manejo es más complejo y el riesgo de complicaciones es mayor. En este caso, el factor determinante del coste son las visitas que los pacientes realizan como consecuencia de su patología, ya que el coste de la medicación, así como el coste de los materiales fungibles son similares al de los pacientes con FANV.

Este hecho enlaza con unos de los objetivos secundarios del estudio, la existencia de una correlación entre el mal control del tratamiento anticoagulante de estos pacientes y el coste directo sanitario. En nuestro trabajo hemos demostrado, que existe una relación inversa entre los costes directos sanitarios y el buen control del INR, medido por el TRT. A excepción de los pacientes del primer grupo, con menos del 25% de su tiempo dentro de rango terapéutico, que son muy pocos, y del grupo con más del 75% del tiempo en RT, se observa claramente que a medida que los pacientes están más tiempo dentro de RT disminuye el coste medio total por paciente. Este hallazgo es más evidente cuando se agrupan los pacientes en menos del 50% del tiempo en RT y más del 50% del tiempo en RT y la relación se mantiene para los 3 modelos de facturación. Por ello, cualquier nuevo fármaco anticoagulante o nueva forma de controlar este tipo de pacientes que suponga un aumento del número de pacientes mejor controlados, con un mayor tiempo en RT se traducirá en una reducción considerable de los costes directos sanitarios. A este respecto, consideramos que el autocontrol puede suponer una alternativa eficiente, tal como señalamos a continuación.

Perspectivas futuras

El autocontrol podría resultar una alternativa útil en el caso de los pacientes portadores de prótesis mitral ya que esto podría llevar a un mejor control terapéutico de estos pacientes. Esta opción tendría más perspectivas en el grupo de pacientes jóvenes cuya forma de control del tratamiento anticoagulante actual les supone limitaciones en su régimen de vida. Por otro lado aunque esto podría suponer por parte de los pacientes la realización de controles semanales, los

costes generados serían más pequeños que los de la monitorización en AP o en AH ya que no se computarían costes generados por visitas de monitorización, que como hemos visto representan la mayor parte de los costes generados por los pacientes en TAO-AVK. A la anterior se sumaría el menor gasto relacionado con las complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante. Desafortunadamente, en el momento actual esta no se contempla por el Sistema Nacional de Salud.

Los nuevos anticoagulantes orales que han supuesto una alternativa para algunos pacientes (FANV, enfermedad tromboembólica venosa), podrían representar una opción de futuro para los pacientes con prótesis mitral metálica, al tener claras ventajas en cuanto a manejo, farmacocinética, interacciones farmacológicas, etc. Sin embargo hasta la fecha los estudios realizados en estos pacientes con un anticoagulante de este grupo (dabigatrán) no han demostrado tener un perfil de seguridad adecuado [1].

Consideraciones generales

A pesar de las limitaciones de nuestro trabajo, este es el único de este tipo realizado hasta la fecha. En este sentido, no hay trabajos en la literatura que realicen un cálculo del coste sanitario directo generado por los pacientes anticoagulados de forma indefinida por una prótesis mitral metálica. Una de nuestras limitaciones es la de cuantificar únicamente los costes directos sanitarios. En este sentido, los costes no sanitarios no se han calculado en nuestro estudio, pero dadas las características de la muestra, población mayor, todo hace pensar que serían reducidos ya que la gran mayoría de los pacientes son pensionistas. Sin embargo, los costes directos no sanitarios, relacionados con los cuidados informales que reciben esta clase de pacientes, pueden ser importantes, por lo que sería necesario en análisis futuras cuantificar dichos costes.

Todos los cambios que han surgido en los últimos años con respecto a la utilización para algunas patologías, como la FANV, de los nuevos anticoagulantes orales, hacen necesarios estudios de costes que tomen en cuenta el mayor número de variables posibles, para poder hacer una estimación correcta y global de lo que supone el impacto económico de cada uno de estos tratamientos. Del mismo modo, disponer de herramientas que permitan prever qué pacientes tienen más riesgos de tener complicaciones y por tanto de generar un mayor coste al Sistema

Nacional de Salud es un elemento esencial para poder realizar una gestión eficiente. En este trabajo, hemos demostrado que la escala RIETE modificada es un instrumento útil y válido para predecir el riesgo hemorrágico en este tipo de pacientes. En este sentido, si se validara en grupos más grandes podría protocolizarse su uso de forma generalizada, se podrían prever que pacientes tienen más riesgo de tener complicaciones y así poder monitorizarlos adecuadamente evitando un número considerable de pacientes mal controlados y de eventos hemorrágicos.

Por último, el trabajo pone de manifiesto que es necesario monitorizar a los pacientes anticoagulados de forma indefinida por una prótesis mitral, incluyendo en esta monitorización tanto los aspectos clínicos como económicos. Las decisiones que se tendrán que adoptar en un futuro en la introducción de nuevos medicamentos para este tipo de pacientes o con el cambio de su gestión clínica no pueden obviar los aspectos relativos a la eficiencia de las diferentes alternativas evaluadas. Por otro lado, nuestro trabajo pone de manifiesto que conseguir que el número de pacientes en RT se incremente se traduce en un descenso de costes considerable.

CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes anticoagulados por una prótesis mitral metálica que están menos tiempo en rango terapéutico son los que generaron un mayor consumo de recursos en forma de número de visitas de monitorización del TAO-AVK, ingresos hospitalarios relacionados con el tratamiento y medicación concomitante. Por otro lado, el rango terapéutico asignado, influyó directamente en el consumo de recursos sanitarios, de forma que a mayor rango se observó un incremento en los costes. De forma global, el coste medio por paciente durante el tiempo a estudio osciló entre 3.825,04€ y 7.852,97€ en función del modelo de facturación aplicado.

2. El 51,66% de los pacientes estuvo más del 50% del tiempo dentro de rango terapéutico. Los pacientes que tuvieron un peor control del INR tenían asignados rangos terapéuticos más altos (INR de 3-3,5 y 3-4). Por otro lado, los pacientes que consiguieron un mejor control del tratamiento anticoagulante fueron aquellos cuyo rango terapéutico era más bajo (2,5-3,5).

3. Un 31,95% del total de las visitas realizadas fueron visitas con incidencia, siendo este porcentaje más alto en los pacientes más jóvenes. También en este grupo se registró un mayor número de visitas fuera de rango. La dosis media semanal de antagonistas de la vitamina K disminuyó con el aumento de la edad de los pacientes.

4. Se registraron 46 ingresos asociados al uso de antagonistas de la vitamina K, 34 por complicaciones hemorrágicas y 12 por complicaciones trombóticas. Las causas más frecuentes de ingreso fueron la rectorragia y el hematoma subdural, entre las complicaciones hemorrágicas, y el ictus entre las trombóticas.

5. La escala de riesgo hemorrágico RIETE modificada para los pacientes portadores de prótesis mitral metálica en tratamiento anticoagulante, ha resultado ser un buen predictor de las complicaciones hemorrágicas.

Bibliografia

1. Van de Werf, F., et al., *A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN)*. Am Heart J, 2012. **163**(6): p. 931-937 e1.
2. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
3. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
4. Wysowski, D.K., P. Nourjah, and L. Swartz, *Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action*. Arch Intern Med, 2007. **167**(13): p. 1414-9.
5. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2012. **125**(1): p. e2-e220.
6. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
7. Ericson, L., L. Bergfeldt, and I. Bjorholt, *Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden*. Eur J Health Econ, 2010.
8. Navarro, J.L., et al., *Tratamiento anticoagulante oral. Estudio Coste-Beneficio*. Rev Adm Sanit, 2008. **6**(3): p. 525-42.
9. Ringborg, A., et al., *Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation*. Europace, 2008. **10**(4): p. 403-11.
10. Coyne, K.S., et al., *Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States*. Value In Health: The Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research, 2006. **9**(5): p. 348-356.
11. Whitlock, R.P., et al., *Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e576S-600S.
12. Freed, L.A., et al., *Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse*. N Engl J Med, 1999. **341**(1): p. 1-7.
13. Thourani, V.H., et al., *Outcomes and long-term survival for patients undergoing mitral valve repair versus replacement: effect of age and concomitant coronary artery bypass grafting*. Circulation, 2003. **108**(3): p. 298-304.
14. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
15. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
16. Bonow, R.O., et al., *2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of*

- Patients With Valvular Heart Disease*): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2008. **118**(15): p. e523-661.
17. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management*. *Circulation*, 2009. **119**(7): p. 1034-48.
 18. Yoganathan, A.P., Z. He, and S. Casey Jones, *Fluid mechanics of heart valves*. *Annu Rev Biomed Eng*, 2004. **6**: p. 331-62.
 19. Butchart, E.G., et al., *Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1,004 Medtronic Hall valves*. *Circulation*, 1988. **78**(3 Pt 2): p. I66-77.
 20. Bounameaux, H., *The novel anticoagulants: entering a new era*. *Swiss Med Wkly*, 2009. **139**(5-6): p. 60-4.
 21. Steffel, J. and E. Braunwald, *Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(16): p. 1968-76, 1976a.
 22. Zimmermann, A. and J.T. Matschiner, *Biochemical basis of hereditary resistance to warfarin in the rat*. *Biochem Pharmacol*, 1974. **23**(6): p. 1033-40.
 23. Mark, L., et al., *Cytochrome P450 2C9 polymorphism and acenocoumarol therapy*. *Kardiol Pol*, 2006. **64**(4): p. 397-402; discussion 403-4.
 24. Schulman, S., et al., *Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest*, 2008. **133**(6 Suppl): p. 257S-298S.
 25. Kirkwood, T.B., *Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio*. *Thromb Haemost*, 1983. **49**(3): p. 238-44.
 26. Yang, D.T., R.S. Robetorye, and G.M. Rodgers, *Home prothrombin time monitoring: a literature analysis*. *Am J Hematol*, 2004. **77**(2): p. 177-86.
 27. Grunkemeier, G.L. and Y. Wu, *"Our complication rates are lower than theirs": statistical critique of heart valve comparisons*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **125**(2): p. 290-300.
 28. Butchart, E.G., et al., *A new scoring system to determine thromboembolic risk after heart valve replacement*. *Circulation*, 2003. **108 Suppl 1**: p. II68-74.
 29. Butchart, E.G., *Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines*. *Heart*, 2009. **95**(5): p. 430-6.
 30. Cannegieter, S.C., et al., *Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(1): p. 11-7.
 31. Pruefer, D., et al., *Intensity of oral anticoagulation after implantation of St. Jude Medical mitral or multiple valve replacement: lessons learned from GELIA (GELIA 5)*. *European Heart Journal Supplements*, 2001. **3**(suppl Q): p. Q39-Q43.
 32. Little, S.H. and D.R. Massel, *Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD003464.
 33. McGrath, L.B., et al., *Thromboembolic and other events following valve replacement in a pediatric population treated with antiplatelet agents*. *Ann Thorac Surg*, 1987. **43**(3): p. 285-7.
 34. Serra, A.J., et al., *The choice of anticoagulation in pediatric patients with the St. Jude Medical valve prostheses*. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1987. **28**(5): p. 588-91.

35. Schlitt, A., et al., *Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical aortic valve replacement (CAPTA)*. Thromb Res, 2003. **109**(2-3): p. 131-5.
36. Ageno, W. and A.G. Turpie, *Exaggerated initial response to warfarin following heart valve replacement*. Am J Cardiol, 1999. **84**(8): p. 905-8.
37. Goldhaber, S.Z., *"Bridging" and mechanical heart valves: perils, promises, and predictions*. Circulation, 2006. **113**(4): p. 470-2.
38. Vesey, J.M. and C.M. Otto, *Complications of prosthetic heart valves*. Curr Cardiol Rep, 2004. **6**(2): p. 106-11.
39. Hammermeister, K., et al., *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1152-8.
40. Pengo, V., et al., *A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment*. Am J Clin Pathol, 2003. **120**(6): p. 944-7.
41. Altman, R., et al., *Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **101**(3): p. 427-31.
42. Torn, M., F.J. van der Meer, and F.R. Rosendaal, *Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism*. Arch Intern Med, 2004. **164**(6): p. 668-73.
43. Bloomfield, P., et al., *Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses*. N Engl J Med, 1991. **324**(9): p. 573-9.
44. Saour, J.N., et al., *Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves*. N Engl J Med, 1990. **322**(7): p. 428-32.
45. Hylek, E.M. and D.E. Singer, *Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin*. Ann Intern Med, 1994. **120**(11): p. 897-902.
46. Fihn, S.D., et al., *Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group*. Ann Intern Med, 1993. **118**(7): p. 511-20.
47. Casais, P., et al., *Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol*. Am J Hematol, 2000. **63**(4): p. 192-6.
48. van der Meer, F.J., et al., *Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors*. Arch Intern Med, 1993. **153**(13): p. 1557-62.
49. Garcia, D.A., et al., *The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 804-8.
50. Clark, N.P., et al., *Thromboembolic consequences of subtherapeutic anticoagulation in patients stabilized on warfarin therapy: the low INR study*. Pharmacotherapy, 2008. **28**(8): p. 960-7.
51. Dentali, F., et al., *Incidence of thromboembolic complications in patients with mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 91-3.
52. Garcia, D.A., et al., *Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy*. Arch Intern Med, 2008. **168**(1): p. 63-9.
53. Ansell, J., et al., *Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 160S-198S.

54. Chen, W.T., et al., *Association between CHADS(2) risk factors and anticoagulation-related bleeding: a systematic literature review*. Mayo Clin Proc, 2011. **86**(6): p. 509-21.
55. Beyth, R.J., L.M. Quinn, and C.S. Landefeld, *Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin*. Am J Med, 1998. **105**(2): p. 91-9.
56. White, R.H., et al., *Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy*. National Consortium of Anticoagulation Clinics. Arch Intern Med, 1996. **156**(11): p. 1197-201.
57. Gitter, M.J., et al., *Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota*. Mayo Clin Proc, 1995. **70**(8): p. 725-33.
58. *Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. Arch Intern Med, 1996. **156**(4): p. 409-16.
59. Pengo, V., et al., *Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study*. Thromb Haemost, 2001. **85**(3): p. 418-22.
60. Landefeld, C.S. and L. Goldman, *Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy*. Am J Med, 1989. **87**(2): p. 144-52.
61. Launbjerg, J., et al., *Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients*. J Intern Med, 1991. **229**(4): p. 351-5.
62. Singer, D.E. and E.M. Hylek, *Optimal oral anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia*. N Engl J Med, 1995. **333**(22): p. 1504.
63. Vazquez, E., et al., *Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants?* Int J Cardiol, 2003. **87**(2-3): p. 135-9; discussion 139-41.
64. Palareti, G., et al., *Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy*. Lancet, 1996. **348**(9025): p. 423-8.
65. Hutten, B.A., et al., *Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review*. Drugs Aging, 1999. **14**(4): p. 303-12.
66. Laffort, P., et al., *Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(3): p. 739-46.
67. Turpie, A.G., et al., *A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement*. N Engl J Med, 1993. **329**(8): p. 524-9.
68. van Dijk, K.N., et al., *Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype*. Thromb Haemost, 2004. **91**(1): p. 95-101.
69. Petitti, D.B., B.L. Strom, and K.L. Melmon, *Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage*. Am J Med, 1986. **81**(2): p. 255-9.
70. Siguret, V., et al., *[Excess antivitamin K in elderly hospitalised patients aged over 70. A one-year prospective survey]*. Presse Med, 2003. **32**(21): p. 972-7.

71. Asdaghi, N., D. Manawadu, and K. Butcher, *Therapeutic management of acute intracerebral haemorrhage*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(18): p. 3097-116.
72. Beyth, R.J., *Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy*. Clin Geriatr Med, 2001. **17**(1): p. 49-56.
73. Freeman, W.D. and M.I. Aguilar, *Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage*. Expert Rev Neurother, 2008. **8**(2): p. 271-90.
74. Hart, R.G. and M.I. Aguilar, *Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage*. J Thromb Thrombolysis, 2008. **25**(1): p. 26-32.
75. Steiner, T., J. Rosand, and M. Diringer, *Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions*. Stroke, 2006. **37**(1): p. 256-62.
76. Thompson, K.M., et al., *Advances in the care of patients with intracerebral hemorrhage*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(8): p. 987-90.
77. Appelboom, R. and E.O. Thomas, *Warfarin and intracranial haemorrhage*. Blood Rev, 2009. **23**(1): p. 1-9.
78. Butler, A.C. and R.C. Tait, *Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage*. Blood Rev, 1998. **12**(1): p. 35-44.
79. Towfighi, A., S.M. Greenberg, and J. Rosand, *Treatment and prevention of primary intracerebral hemorrhage*. Semin Neurol, 2005. **25**(4): p. 445-52.
80. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G., et al., *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. Circulation, 2006. **114**(5): p. e84-231.
81. Cannegieter, S.C., F.R. Rosendaal, and E. Briet, *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 635-41.
82. Kontozis, L., et al., *Long-term follow-up of St. Jude Medical prosthesis in a young rheumatic population using low-level warfarin anticoagulation: an analysis of the temporal distribution of causes of death*. Am J Cardiol, 1998. **81**(6): p. 736-9.
83. Butchart, E.G., et al., *Recommendations for the management of patients after heart valve surgery*. Eur Heart J, 2005. **26**(22): p. 2463-71.
84. Barbetseas, J., et al., *Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1410-7.
85. Roudaut, R., K. Serri, and S. Lafitte, *Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations*. Heart, 2007. **93**(1): p. 137-42.
86. Douketis, J.D., et al., *Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e326S-50S.

87. Amadeus, I., et al., *Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 315-21.
88. Douketis, J.D. and E. Bakhsh, *Perioperative management of antithrombotic therapy*. Pol Arch Med Wewn, 2008. **118**(4): p. 201-8.
89. Douketis, J.D., *Perioperative management of warfarin therapy: to bridge or not to bridge, that is the question*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(6): p. 628-9.
90. Spyropoulos, A.C., et al., *Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry)*. Am J Cardiol, 2008. **102**(7): p. 883-9.
91. Tafur, A.J., et al., *Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management*. J Thromb Haemost, 2012. **10**(2): p. 261-7.
92. Schulman, S., et al., *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(4): p. 692-4.
93. Eisen, G.M., et al., *Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures*. Gastrointest Endosc, 2002. **55**(7): p. 775-9.
94. Horlocker, T.T., et al., *Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition)*. Reg Anesth Pain Med, 2010. **35**(1): p. 64-101.
95. Ihezue, C.U., et al., *Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications*. Clin Radiol, 2005. **60**(4): p. 459-63; discussion 457-8.
96. Tischenko, A., et al., *Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin*. Am Heart J, 2009. **158**(2): p. 252-6.
97. Chow, V., et al., *Peri-procedural anticoagulation and the incidence of haematoma formation after permanent pacemaker implantation in the elderly*. Heart Lung Circ, 2010. **19**(12): p. 706-12.
98. Robinson, M., et al., *Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators*. Pacing Clin Electrophysiol, 2009. **32**(3): p. 378-82.
99. Patterson, B.M., R. Marchand, and C. Ranawat, *Complications of heparin therapy after total joint arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 1989. **71**(8): p. 1130-4.
100. Jones, H.U., et al., *Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I19-22.
101. Lazio, B.E. and J.M. Simard, *Anticoagulation in neurosurgical patients*. Neurosurgery, 1999. **45**(4): p. 838-47; discussion 847-8.
102. Douketis, J.D., *Contra: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery"*. Thromb Haemost, 2012. **108**(2): p. 210-2.

103. Siegal, D., et al., *Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates*. Circulation, 2012. **126**(13): p. 1630-9.
104. Ferreira, I., et al., *Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol*. Heart, 2003. **89**(5): p. 527-30.
105. Pengo, V., et al., *Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2920-7.
106. Task Force for Preoperative Cardiac Risk, A., et al., *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery*. Eur Heart J, 2009. **30**(22): p. 2769-812.
107. Amorosi, S.L., et al., *Cost analysis of "bridging therapy" with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation*. Am J Cardiol, 2004. **93**(4): p. 509-11.
108. Gage, B.F., et al., *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)*. Am Heart J, 2006. **151**(3): p. 713-9.
109. Ruiz-Gimenez, N., et al., *Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry*. Thromb Haemost, 2008. **100**(1): p. 26-31.
110. Fang, M.C., et al., *A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(4): p. 395-401.
111. Lip, G.Y., et al., *Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(2): p. 173-80.
112. Donze, J., et al., *Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study*. Am J Med, 2012. **125**(11): p. 1095-102.
113. Vink, R., et al., *The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(12): p. 2042-8.
114. Butchart, E.G. and C. Gohlke-Barwolf, *Anticoagulation management of patients with prosthetic valves*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(5): p. 1143-4; author reply 1144-5.
115. Sawicki, P.T., *A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial*. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. JAMA, 1999. **281**(2): p. 145-50.
116. Ansell, J.E., et al., *Long-term patient self-management of oral anticoagulation*. Arch Intern Med, 1995. **155**(20): p. 2185-9.
117. White, H.D., et al., *Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V*. Arch Intern Med, 2007. **167**(3): p. 239-45.
118. Forfar, J.C., *Prediction of hemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio*. Am Heart J, 1982. **103**(3): p. 445-6.
119. Butchart, E.G., et al., *Better anticoagulation control improves survival after valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(4): p. 715-23.

120. Koertke, H., et al., *Self-management of oral anticoagulation therapy improves long-term survival in patients with mechanical heart valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(1): p. 24-9.
121. Eitz, T., et al., *International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2008. **85**(3): p. 949-54; discussion 955.
122. Dauphin, C., et al., *Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients*. Arch Cardiovasc Dis, 2008. **101**(11-12): p. 753-61.
123. Connock, M., et al., *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling*. Health Technol Assess, 2007. **11**(38): p. iii-iv, ix-66.
124. Ortún-Rubio, V., J.L. Pinto-Prades, and J. Puig-Junoy, *El establecimiento de prioridades*. Atención Primaria, 2001. **27**(9): p. 673-676.
125. Drummond, M., et al., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2005: Oxford University Press.
126. Johnston, K., et al., *Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials*. Health Technol Assess, 1999. **3**(6): p. 1-76.
127. Gold, M., et al., *Cost-effectiveness in health and medicine*. 1996, New York: Oxford University Press.
128. Brouwer, W.B.F. and M.A. Koopmanschap, *Costing in economic evaluations.*, in *Economic Evaluations in health care: merging theory with practice.*, M. Drummond and A. McGuire, Editors. 2001, Oxford University Press: Oxford. p. 68-93.
129. Liljas, B., *How to calculate indirect costs in economic evaluations*. Pharmacoeconomics, 1998. **13**(1 Pt 1): p. 1-7.
130. Lobos-Bejarano, J.M., et al., *[Patients' characteristics and clinical management of atrial fibrillation in primary healthcare in Spain: FIATE Study]*. Med Clin (Barc), 2013. **141**(7): p. 279-86.
131. Reynolds, M.R., et al., *Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(6): p. 628-33.
132. Horstkotte, D., et al., *Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **107**(4): p. 1136-45.
133. Cannegieter, S.C., M. Torn, and F.R. Rosendaal, *Oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valves: how to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications*. J Intern Med, 1999. **245**(4): p. 369-74.
134. Rosendaal, F.R., et al., *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. Thromb Haemost, 1993. **69**(3): p. 236-9.
135. Trullas-Vila, J.C., et al., *Ten-year experience with acenocoumarol treatment in an ambulatory cohort of Spanish patients*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2009. **28**(4): p. 436-43.
136. Ageno, W., et al., *Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e44S-88S.

137. Marie, I., et al., *Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation*. QJM, 2012. **105**(1): p. 53-62.
138. Menendez-Jandula, B., et al., *Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial*. Annals of internal medicine, 2005. **142**(1): p. 1-10.
139. Armero JM, et al., *Variabilidad en los controles de la terapia anticoagulante oral entre atención primaria y hospital en Albacete (2009)*. Rev Esp Salud Pública, 2011(85): p. 267-273.
140. Askari, E., et al., *PCV63 Direct Health Care Costs of Oral Anticoagulant Treatment in Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2011. **14**(7): p. A375.
141. Pengo, V., et al., *Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2006. **21**(1): p. 73-7.